Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

Kombination mit Daratumumab und Dexamethason […] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.01.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **21**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 22
4.2 Methodik 40
4.2.1 Fragestellung 40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 42
4.2.3 Informationsbeschaffung 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 50
4.2.5.3 Meta-Analysen 63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 89
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 92
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT 95
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT 101

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT 108
4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT 111
4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT 116
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 158
4.3.1.3.1.7 Sicherheit – RCT 185
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 260
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 465
4.3.2 Weitere Unterlagen 465
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 465
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 465
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 466
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 466
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 466
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 469
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 469
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 469
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 469
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 470
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 471
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 471
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 472
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 472
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 473
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 473
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 473
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 474
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 474
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 475
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 475
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 476
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 476
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 477
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 494
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 494
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 494
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 494
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 495
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 496
4.6 Referenzliste 497
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 506

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 511
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 513
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 514
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 578
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 594
Anhang 4-G : Zusätzliche Analysen 613

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über den Zusatznutzen von KdD gegenüber Kd auf Endpunktebene (Ergebnisse basieren auf der Intention-to-treat (ITT)-Population und Safety-Population) 30
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 42
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) für alle betrachteten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben 95
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-17: Operationalisierung von PFS 101
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-19: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-20: Operationalisierung von ZBnT 108
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ZBnT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-22: Ergebnisse für ZBnT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Ansprechen 111
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-25: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-26: Deskriptive Ergebnisse für Tiefe der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-27: Deskriptive Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die MRD-negative CR-Rate bei Patienten mit kompletter Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 sowie des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS 116
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-31: Rücklaufquote für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-33: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-34: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-MY20 für den Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-36: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-37: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen anhand des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-39: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für die Änderung des Gesundheitszustands erfasst anhand des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-40: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für die Änderung des Gesundheitszustands erfasst anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 158

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-44: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-45: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-46: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-47: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-48: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit 185

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit – Zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führende UE – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von AESI für Daratumumab – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit – UE nach maximalem CTCAE-Grad – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten, nach SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit – Relevante Änderungen zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 263

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte OS, PFS, ZBnT, ORR und MRD-negative CR-Rate 264

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30) 266

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (MMRM des EORTC QLQ-C30) 269

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bzw. ≥ 7 Punkte im EQ-5D VAS) 271

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (MMRM des EORTC QLQ-MY20 und der EQ-5D VAS) 272

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30) 274

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM des EORTC QLQ-C30) 277

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-MY20) 280

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM des EORTC QLQ-MY20) 281

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE) 283

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führende UE) 286

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) 288

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung 291

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung 294

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung 297

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung 300

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib) 302

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib) – Fortsetzung 305

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib) – Fortsetzung 308

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib) – Fortsetzung 311

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib) 314

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib) – Fortsetzung 317

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib) – Fortsetzung 320

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib) – Fortsetzung 323

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Daratumumab) 326

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Daratumumab) – Fortsetzung 329

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab) 332

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab) – Fortsetzung 335

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Daratumumab) 338

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Daratumumab) – Fortsetzung 341

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE nach SOC) 343

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT) 346

Tabelle 4-94: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Gesamtüberleben und PFS 348

Tabelle 4-95: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung) 361

Tabelle 4-96: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Symptomatik (MMRM) ... 373
Tabelle 4-97: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM) ... 378
Tabelle 4-98: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führende UE) ... 382
Tabelle 4-99: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI) ... 385
Tabelle 4-100: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE nach SOC) ... 410
Tabelle 4-101: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT) ... 424
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Subgruppenanalysen – Relevante Änderungen zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 436
Tabelle 4-103: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 465
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 466
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 467
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 467
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 468
Tabelle 4-108: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 468
Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 470
Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 471
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 471
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 472
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 474
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 474
Tabelle 4-115: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ... 478
Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 494
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 579
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CANDOR ... 581
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CANDOR ... 595

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – 1. Datenschnitt..... 97
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt..... 98
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Dreifachkombinationstherapie mit Proteasom-Inhibitoren und Anti-CD38-Antikörper vs. Zweifachkombinationstherapie mit Proteasom-Inhibitor..... 99
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach IRC) – 1. Datenschnitt 104
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach IRC) – 2. Datenschnitt 105
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach ORCA) – 1. Datenschnitt..... 106
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach ORCA) – 2. Datenschnitt..... 107
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT 110
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue (EORTC QLQ-C30)..... 123
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – 1. Datenschnitt..... 124
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – 2. Datenschnitt..... 125
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerz (EORTC QLQ-C30)..... 126
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot (EORTC QLQ-C30)..... 127
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)..... 128
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) 129
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation (EORTC QLQ-C30) 130
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (EORTC QLQ-C30) 131
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20).. 145
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)..... 146
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EQ-5D VAS – 1. Datenschnitt..... 152
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EQ-5D VAS – 2. Datenschnitt..... 153
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für Verschlechterung um ≥ 7 Punkte im EQ-5D VAS..... 154

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtgesundheitszustand / Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ... 161
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für Physische Funktion (EORTC QLQ-C30) ... 162
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) ... 163
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) ... 164
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) ... 165
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) ... 166
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für Körperbild (EORTC QLQ-MY20) ... 178
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20) ... 179
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ... 188
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für SUE ... 189
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse ... 190
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für SUE ohne Progressionsereignisse ... 191
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib - Embolie- und Thromboseereignisse ... 201
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) ... 202
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) ... 203
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Periphere Neuropathie ... 204
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege ... 205
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom ... 206
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen ... 207
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Herzinsuffizienz ... 208
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Embolie- und Thromboseereignisse ... 209
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Thrombozytopenie ... 210
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infusionsreaktionen (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) ... 211
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege ... 212

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für SAESI für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen ... 213
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Intravaskuläre Hämolyse ... 218
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ... 227
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ... 228
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems ... 229
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö ... 230
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Infusionsbedingte Reaktionen ... 231
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Periphere sensorische Neuropathie ... 232
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege ... 236
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege ... 238
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen ... 245
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) ... 246
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege ... 247
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für SAESI für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen ... 248
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für SAESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege ... 249
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Intravaskuläre Hämolyse ... 250
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Endokrine Erkrankungen ... 251
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort ... 252
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems ... 253
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen ... 254
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ... 255

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege ... 256
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Infusionsbedingte Reaktionen .. 257
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Periphere sensorische Neuropathie ... 258
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytopenie ... 259
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für OS – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss ... 350
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für OS – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss ... 351
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Region Nordamerika ... 352
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Region Europa ... 353
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Region Asien-Pazifik ... 354
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – ECOG Performance – Status 0 - 1 ... 355
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – ECOG Performance – Status 2 ... 356
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid ... 357
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Nicht Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid ... 358
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Therapierefraktär gegenüber IMiD ... 359
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Nicht Therapierefraktär gegenüber IMiD ... 360
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss ... 365
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot (EORTC QLQ-C30) – Alter ... 366
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot (EORTC QLQ-C30) – Region ... 367
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) – IMiD-Vortherapie ... 368
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation (EORTC QLQ-C30) – Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie ... 369
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation (EORTC QLQ-C30) – Proteasom-Inhibitor-Vortherapie ... 370
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss ... 371
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte im EQ-5D VAS – Therapierefraktär gegenüber IMiD ... 372
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie ... 390

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie 391

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht männlich 392

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht weiblich 393

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib .. 394

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Nicht Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib 395

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) – Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid 396

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) – Nicht Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid 397

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss 398

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss 399

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss 400

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss 401

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Leukopenie – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie 402

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Leukopenie – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie ... 403

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht männlich 404

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht weiblich 405

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib .. 406

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Nicht Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib 407

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Virusinfektion – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss 408

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Virusinfektion – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss 409
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö – Region Nordamerika 433
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö – Region Europa 434
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö – Region Asien-Pazifik 435
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – ECOG Performance Status 1 442
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – ECOG Performance Status 2 443
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT – Region Nordamerika 444
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT – Region Europa 445
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT – Asien-Pazifik 446
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss 447
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss 448
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Therapierefraktär gegenüber IMiD 449
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nicht therapierefraktär gegenüber IMiD 450
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie 451
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie 452
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Dyspnoe – Alter ≤ 75 Jahre 453
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Dyspnoe – Alter > 75 Jahre 454
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie 455
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie 456
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände – Therapierefraktär gegenüber IMiD 457
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände – Nicht therapierefraktär gegenüber IMiD 458
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Geschlecht männlich 459

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Geschlecht weiblich 460

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hypertension – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie 461

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hypertension – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie..... 462

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie 463

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie..... 464

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem – öffentlicher Teil
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMQN	Amgen MedDRA Query (Narrow Scope)
ARR	absolute Risikoreduktion
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials Statement
CR	komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia and Bone Lesions)
CTCAE	allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
DOR	Dauer der Remission (Duration Of Response / Remission)
DRd	Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason
DVd	Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
ERd	Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

FLC	freie Leichtketten (Free Light-Chains)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgG	Immunglobulin G
IMiD	Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IMWG-URC	International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria
IPD	patientenindividuelle Daten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVR	Interactive Voice Response
JMQ	Janssen MedDRA Query
Kd	Carfilzomib und Dexamethason
KdD	Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
l	Liter
Log-HR	Natürlicher Logarithmus des HR
LS	Least Squares
m^2	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

mg	Milligramm
MID	Minimally Important Difference
ml	Milliliter
MM	multiples Myelom
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRD-negative CR-Rate	Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGS	Next Generation Sequencing
ORCA	Onyx Response Computational Assessment
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
p.o.	oral (per os)
PR	partielle Remission (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcome
PS	Performance Status
PT	MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SAESI	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
SAP	statistischer Analyseplan
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)

SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SFLC	freie Leichtketten im Serum
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQB	Standardized MedDRA Query (Broad Scope)
SMQN	Standardized MedDRA Query (Narrow Scope)
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
SPEP	Serumproteinelektrophorese
STE	Surrogate Threshold Effekt
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
UE	unerwünschtes Ereignis
UPEP	Urinproteinelektrophorese
USA	United States of America
Vd	Bortezomib und Dexamethason
VDoxo	Bortezomib und pegyliertes liposomales Doxorubicin
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
z. B.	zum Beispiel
ZBnT	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason (KdD) in der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Die Bewertung wurde gegenüber der Kombination Carfilzomib und Dexamethason (Kd) durchgeführt. Diese Zweifachkombination ist eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) im Anwendungsgebiet. Mit der Zulassungsstudie CANDOR liegt eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zwischen der Dreifachkombination KdD und der Zweifachkombination Kd, für die der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen hat, vor. Die Bewertung berücksichtigt die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Als Datenquellen zur Identifizierung von RCT für die Nutzenbewertung wurden systematische Recherchen in den geforderten bibliographischen Datenbanken und Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Die systematische bibliographische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“. Zur Darstellung der Studienlage wurde eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR) sowie im Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) durchgeführt. Gemäß Vorgabe wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce-öffentlicher Teil) nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten Studien durchsucht.

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- / Ausschlusskriterien zur Selektion der in den Recherchen identifizierten Studien sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Neben der für die Erweiterung des Anwendungsgebiets zulassungsbegründenden Studie CANDOR wurde keine weitere Studie identifiziert, die für die oben genannte Fragestellung relevant ist.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Zulassungsstudie CANDOR erfolgte anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F) in zwei Schritten.

In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht. Im zweiten Schritt wurde dann das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Die Ergebnisse der Studie CANDOR wurden, soweit für die Methodik der Nutzenbewertung angemessen, entsprechend der Präspezifizierung aus dem Studienprotokoll bzw. statistischen Analyse-Plan (SAP) dargestellt. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen, wurden für die patientenberichteten Endpunkte (PRO) und für unerwünschte Ereignisse (UE) zusätzlich Verfahren für Überlebenszeiten durchgeführt. Für alle Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden Effektschätzer und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt.

In Anlehnung an die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) präsentierten Analysen im Addendum der Nutzenbewertung der Dreifachkombinationstherapie von Daratumumab (Multiples Myelom, mind. eine Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason, Addendum zum Auftrag A17-40; IQWiG-Berichte – Nr. 589 (IQWiG 2018)) wurde eine Meta-Analyse von Studien zum Vergleich innovativer Dreifachkombinationstherapien mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-Cluster of Differentiation(CD)38-Antikörper und Dexamethason gegenüber Zweifachkombinationstherapien mit Proteasom-Inhibitor und Dexamethason durchgeführt. In der vorliegenden Meta-Analyse wurden die Studien CANDOR (KdD vs. Kd) und CASTOR (Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason (DVd) vs. Bortezomib und Dexamethason (Vd)) eingeschlossen. Diese wird ergänzend für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.1.3 zusammengefasst. Die Ergebnisse beruhen auf der zulassungsbegründenden Studie CANDOR. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen hauptsächlich auf dem relevanten ersten Datenschnitt vom 14.07.2019. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 17,2 Monate im KdD-Arm und 17,1 Monate im Kd-Arm. Zum zweiten Datenschnitt vom 15.06.2020 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 27,3 Monate im KdD-Arm und 26,2 Monate im Kd-Arm.

Der zweite Datenschnitt wurde 36 Monate nach Beginn der Rekrutierung für den Endpunkt Gesamtüberleben spezifiziert (Protokollamendment). Für diesen zweiten Datenschnitt vom 15.06.2020 liegen ebenfalls Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten vor. In Abschnitt 4.3 werden die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS präsentiert. Auswertungen des zweiten Datenschnitts zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wurden ad-hoc für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt und sind in Anhang 4-G abgelegt. Im Fall, dass die Ergebnisse beider Datenschnitte sich relevant voneinander unterscheiden, werden die Ergebnisse beider Datenschnitte im Hauptteil des vorliegenden Modul 4 dargestellt und diskutiert. Als relevant werden Unterschiede angesehen, wenn sie zu unterschiedlichen Nutzenaussagen führen (qualitativ oder quantitativ).

Ein weiterer Datenschnitt ist nach 48 Monaten vorgesehen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach 230 Ereignissen bzw. 58 Monate nach Beginn der Rekrutierung geplant, circa im Juli 2022.

Mortalität

Patienten unter der Dreifachkombination KdD hatten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im Vergleich zu Patienten unter der Zweifachkombination Kd ein um 25 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,745 [0,491; 1,131]; p = 0,1672). Ab dem 12. Monat zeigt sich unter KdD eine durchgehend höhere Überlebensrate gegenüber Kd. Der positive Trend des Gesamtüberlebens wird in der Analyse zum zweiten Datenschnitt bestätigt (HR [95 %-KI]: 0,758 [0,536; 1,073]; p = 0,1180). Das mediane Gesamtüberleben ist auch zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts im KdD-Arm noch nicht erreicht und liegt im Kd-Arm bei 33,2 Monaten.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie CANDOR (KdD vs. Kd) mit denen der Studie CASTOR (DVd vs. Vd) zeigt bei deutlich homogenen Effekten (p-Wert Heterogenitätstest: p = 0,9501; I^2 = 0,00%) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Dreifachkombinationstherapien aus einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason gegenüber Zweifachkombinationstherapien aus einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,764 [0,598; 0,977]).

In der Studie CANDOR zeigt das Gesamtüberleben bereits zum ersten Datenschnitt einen positiven Trend, der sich im zweiten Datenschnitt verstärkt. Zudem konnte in einer Meta-Analyse ein signifikanter Überlebensvorteil für Dreifachkombinationstherapien aus einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason gegenüber Zweifachkombinationstherapien aus einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason gezeigt werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Erkrankung stellt die Reduktion des Mortalitätsrisikos gegenüber der ZVT eine eindeutige klinisch relevante Verbesserung der Prognose der Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom dar. Für die Nutzendimension Mortalität wird ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Analyse des primären Endpunkts PFS bewertet durch ein unabhängiges, verblindetes Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von KdD gegenüber Kd. Die Wahrscheinlichkeit für Progression oder Tod war zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im KdD-Arm um 37 % geringer als im Kd-Arm (HR [95 %-KI]: 0,630 [0,464; 0,854]; p = 0,0028). Das mediane PFS war im KdD-Arm noch nicht erreicht und lag im Kd-Arm bei 15,8 Monaten. Die Sensitivitätsanalyse des PFS (bewertet durch den Sponsor mittels Onyx Response Computational Assessment, ORCA) zeigt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ein ähnliches Bild (HR [95 %-KI]: 0,572 [0,425; 0,770]; p < 0,0001). Zum zweiten Datenschnitt ergab sich, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 27 Monaten in beiden Armen, eine Verbesserung des

medianen ORCA-bewerteten PFS um 13,4 Monate für KdD (28,6 vs. 15,2 Monate) und eine Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 41 % (HR [95 %-KI]: 0,590 [0,449; 0,776]; p < 0,0001).

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Der Zeitpunkt der Initiierung einer neuen Anti-Myelomtherapie markiert für den Myelompatienten ein bedeutendes Ereignis, da die Notwendigkeit einer neuen Therapie neben dem Fortschreiten der Erkrankung zusätzlich mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands verbunden ist. In der Studie CANDOR wurde zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts im KdD-Arm bei 23,7 % der Patienten eine nachfolgende Anti-Myelomtherapie initiiert, im Kd-Arm waren es zu diesem Zeitpunkt 45,5 %. Die mediane Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie (ZBnT) lag im Kd-Arm bei 17,3 Monaten und war im KdD-Arm zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,412 [0,296; 0,574]; p < 0,0001) und zeigt eine klinisch bedeutsame Reduktion von 59 %.

Ansprechen

Unter KdD erreichten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts 84,3 % der Studienteilnehmer ein objektives Ansprechen im Vergleich zu 74,7 % unter Kd. Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung der Gesamtansprechrate (ORR) um 9,6 Prozentpunkte (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,135 [1,025; 1,257]; p = 0,0080). Die mediane Dauer der Remission (DOR) lag im Kd-Arm bei 16,6 Monaten und war im KdD-Arm zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht erreicht.

Ein weiterer Vorteil von KdD zeigt sich auch in der Tiefe der Remission. So erreichten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts 28,5 % der Patienten unter KdD mindestens eine komplette Remission (≥ CR) im Vergleich zu 10,4 % unter Kd. Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (≥ VGPR) wurde häufiger unter KdD erreicht (deskriptiv: KdD: 69,2 % vs. Kd: 48,7 %). Eine Minimale Resterkrankung (MRD)-negative komplette Remissions (CR)-Rate (MRD-negative CR-Rate, kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission) erreichten unter KdD 12,5 % der Studienteilnehmer im Vergleich zu 1,3 % unter Kd. Dies ist eine statistisch signifikante Verbesserung der MRD-negativen CR-Rate um 11,2 Prozentpunkte (RR [95 %-KI]: 9,816 [2,402; 40,110]; p < 0,0001).

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen des etablierten und validierten krebsspezifischen Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) berücksichtigt und operationalisiert als Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung (Schwellenwert ≥ 10 Punkte). Mit Ausnahme der Symptomskala Übelkeit / Erbrechen zeigt sich für keine der untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte zwischen der Dreifach- und der Zweifachkombination. Der signifikante, jedoch nur geringfügige Unterschied zuungunsten von KdD für die Symptomskala Übelkeit / Erbrechen im ersten

Datenschnitt (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,01; 1,97]; p = 0,0419) konnte im zweiten Datenschnitt nicht bestätigt werden (HR [95 %-KI]:1,31 [0,95; 1,80]; p = 0,0948).

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte erfassten anhand des Myelom-spezifischen Instruments EORTC QLQMY20 zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Datenschnitts in keiner der beiden Symptomskalen („Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“) einen signifikanten Gruppenunterschied.

Für die Änderung des Gesundheitszustands wurden die Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D (European Quality of Life 5 Dimensions) berücksichtigt und als Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung (Schwellenwerte ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte) operationalisiert. Für den Gesundheitszustand zeigt sich im ersten Datenschnitt ein positiver Trend zugunsten der KdD-Behandlung in der Verzögerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gegenüber Kd (Schwellenwert ≥ 10 Punkte: HR [95 %-KI]: 0,80 [0,61; 1,03]; p = 0,0738 bzw. Schwellenwert ≥ 7 Punkte: HR [95 %-KI]: 0,79 [0,62; 1,02]; p = 0,0557). Im zweiten Datenschnitt liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von KdD für die Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 0,99]; p = 0,0366).

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit KdD zeigt gegenüber Kd eine deutliche Verlängerung des PFS und der ZBnT, eine Verbesserung der Remission in Tiefe und Dauer sowie eine höhere MRD-negative CR-Rate und signifikante Verlängerung bis zu einer relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS). Aufgrund der Abschwächung schwerer Symptome und der spürbaren Linderung der Myelom-Erkrankung liegt ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die betrachteten Funktionsskalen und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Skala Soziale Funktion zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil für KdD gegenüber Kd (1. Datenschnitt: HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99]; p = 0,0318; 2. Datenschnitt: HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; p = 0,0208).

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die krankheitsbedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht, wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Unter der Behandlung mit KdD war zu beobachten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Zweifachkombination Kd sogar reduziert werden konnte. Aufgrund einer deutlichen und nicht

nur geringfügigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Die mediane Expositionsdauer war mit 16,2 Monaten im KdD-Arm im Vergleich zu 10,3 Monaten im Kd-Arm zum ersten Datenschnitt und mit 19,2 Monaten im KdD-Arm im Vergleich zu 10,3 Monaten zum zweiten Datenschnitt deutlich länger. Um die damit einhergehende unterschiedliche Beobachtungsdauer angemessen zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen für UE für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts wurde bei 99,4 % der mit KdD und bei 96,1 % der mit Kd behandelten Patienten über mindestens ein UE berichtet. Für das Auftreten schwerer UE (Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE)-Grad ≥ 3) und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (schwere UE HR [95 %-KI]: 1,200 [0,961; 1,498]; p = 0,1087 bzw. SUE HR [95 %-KI]: 1,152 [0,872; 1,521]; p = 0,3165). Auch im Auftreten von UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,902 [0,639; 1,274]; p = 0,5602). Bei den zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führenden UE zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein signifikanter Unterschied zugunsten von KdD (1. Datenschnitt: RR [95 %-KI]: 0,443 [0,289; 0,679]; p = 0,0003 vs. 2. Datenschnitt: RR [95 %-KI]: 0,577 [0,389; 0,856]; p = 0,0087).

Die Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten UE, bei denen Progressionsereignisse bei der Auswertung unberücksichtigt blieben, zeigen zur Hauptanalyse konsistente Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Aufgrund des Sicherheitsprofils von Carfilzomib und Daratumumab waren im CANDOR Studienprotokoll UE von besonderem Interesse (AESI) präspezifiziert worden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Carfilzomib

Bei den für Carfilzomib präspezifizierten AESI jeglichen Schweregrads zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts für die folgenden Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Embolie- und Thromboseereignisse (HR [95 %-KI]: 0,442 [0,229; 0,852]; p = 0,0123), Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 1,508 [1,066; 2,132]; p = 0,0226), Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 20,608 [2,832; 149,984]; p < 0,0001), periphere Neuropathie (HR [95 %-KI: 1,874 [1,021; 3,440]; p = 0,0394]), Infektionen der Atemwege (HR [95 %-KI]: 1,324 [1,030; 1,701]; p = 0,0280) sowie posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom (HR [95 %-KI]: 2,226 [1,038; 4,773]; p = 0,0349). Mit Ausnahme des AESI Embolie- und Thrombose-ereignisse (häufiger im Kd-Arm) und Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten

Carfilzomib-Dosis) (häufiger im KdD-Arm), deuten die beobachteten Unterschiede auf einen höchstens geringfügigen Vor- oder Nachteil für einen der Behandlungsarme hin.

Bei schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib zeigt sich für akutes Nierenversagen (HR [95 %-KI]:0,402 [0,163; 0,990]; p = 0,0405), Herzinsuffizienz (HR [9 5%-KI]: 0,372 [0,169; 0,821]; p = 0,0109), Embolie- und Thromboseereignisse (HR [95 %-KI]: 0,232 [0,084; 0,640]; p = 0,0021) und hämatopoetische Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 1,582 [1,006; 2,486]; p = 0,0457) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD im Vergleich zu Kd. Der Unterschied im schweren akuten Nierenversagen ist zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht mehr signifikant (HR [95 %-KI]: 0,436 [0,181; 1,050]; p = 0,0570). Für Infusionsreaktionen (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 2,166 [1,010; 4,645]; p = 0,0420) und Infektionen der Atemwege (HR [95 %-KI]: 1,674 [1,066; 2,628]; p = 0,0237) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd. Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für diese beiden Ereignisse Effektschätzer von HR [95 %-KI]: 2,399 [1,128; 5,103] (p = 0,0190) respektive HR [95 %-KI]: 1,823 [1,178; 2,823] (p = 0,0063).

Bei den schwerwiegenden AESI (SAESI) für Carfilzomib zeigt sich für das Ereignis akutes Nierenversagen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 0,337 [0,125; 0,907]; p = 0,0239). Der Unterschied ist zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht mehr signifikant (HR [95 %-KI]: 0,410 [0,162; 1,037]; p = 0,0519). Des Weiteren zeigt sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ein signifikanter Unterschied in den schwerwiegenden Infektionen der Atemwege zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 1,614 [1,019; 2,557]; p = 0,0394).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Daratumumab

Bei den für Daratumumab präspezifizierten AESI jeglichen Schweregrads zeigt sich für das Ereignis intravaskuläre Hämolyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD (HR [95 %-KI]: 0,169 [0,033; 0,874]; p = 0,0161). Der Unterschied ist zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht mehr signifikant (HR [95 %-KI]: 0,302 [0,080; 1,13]; p = 0,0607). Insgesamt wurde bei 18,2 % der Patienten im KdD-Arm eine Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis) und bei 12,3 % der Patienten dieses Behandlungsarmes eine Infusionsreaktion in Zusammenhang mit der ersten Daratumumab-Dosis berichtet.

Häufige unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach MedDRA Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit unter KdD im Vergleich zu Kd für das Auftreten von UE aus den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 1,896 [1,384; 2,599]; p < 0,0001), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]: 1,334 [1,018; 1,748]; p = 0,0367) sowie Erkrankungen des Immunsystems (HR [95 %-KI]: 8,023 [1,071; 60,106]; p = 0,0158). Mit Ausnahme der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind die beobachteten Unterschiede in ihrem Ausmaß nicht größer als geringfügig. Zum

Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts sind die Unterschiede der UE aus den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]: 1,285 [0,986; 1,674]; p = 0,0638) und Erkrankungen des Immunsystems (HR [95 %-KI]: 2,718 [0,806; 9,172]; p = 0,0932) nicht mehr signifikant. Des Weiteren zeigt sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ein signifikanter Unterschied in den SOC endokrine Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,424 [0,179; 1,003]; p = 0,0444) zugunsten von KdD und in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 1,266 [1,008; 1,589]; p = 0,0425) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 %-KI]: 1,443 [1,001; 2,081]; p = 0,0480) zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd.

Bei den UE nach PT zeigt sich im KdD-Arm eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Diarrhö (HR [95 %-KI]: 2,163 [1,362; 3,437]; p = 0,0008), infusionsbedingten Reaktionen (HR [95 %-KI]: 4,072 [1,226; 13,527]; p = 0,0133) und peripheren sensorischen Neuropathien (HR [95 %-KI]: 4,599 [1,074; 19,690]; p = 0,0238) im Vergleich zum Kd-Arm. Für infusionsbedingte Reaktionen und periphere sensorische Neuropathien zeigen sich zum zweiten Datenschnitt leichte Änderungen für die jeweiligen Effektschätzer (HR [95 %-KI]: 4,176 [1,260; 13,838]; p = 0,0113 respektive HR [95 %-KI]: 4,929 [1,158; 20,983]; p = 0,0167).

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich unter der Behandlung mit KdD im Vergleich zu Kd ein statistisch signifikanter Vorteil beim Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (HR [95 %-KI]: 0,450 [0,214; 0,944]; p = 0,0301).

Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT zeigt sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ein signifikanter Unterschied für Thrombozytopenien (HR [95 %-KI]: 1,570 [0,999; 2,468]; p = 0,0494) zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich unter der Behandlung mit KdD im Vergleich zu Kd eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (HR [95 %-KI]: 0,351 [0,138; 0,890]; p = 0,0211). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts deutet der statistische Test weiterhin auf diesen statistisch signifikanten Vorteil für KdD gegenüber Kd hin (HR [95 %-KI]: 0,416 [0,173; 1,004]; p = 0,0443).

Bei den SUE nach PT zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen KdD und Kd.

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt zeigt sich, trotz einer längeren Expositionsdauer in der Studie CANDOR, **kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial** durch eine Behandlung mit der Dreifachkombination KdD im Vergleich zur Zweifachkombination Kd.

Subgruppenanalysen

Für das vorliegende Nutzendossier wurde eine Vielzahl an Subgruppenanalysen durchgeführt, die als demographische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika von Relevanz sind. Die Möglichkeit einer Effektmodifikation wurde mithilfe von Interaktionstests untersucht.

Gesamtschau Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, ZBnT, ORR, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit zeigen sich vereinzelt Effektmodifikationen, die nicht konsistent über mehrere Endpunkte hinweg zu beobachten sind. Daraus können keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von KdD gegenüber der Kombination Kd erfolgte unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-1). Wenn nicht anderweitig gekennzeichnet, beziehen sich die Ergebnisse auf den ersten Datenschnitt der Studie CANDOR (14.07.2019).

Tabelle 4-1: Übersicht über den Zusatznutzen von KdD gegenüber Kd auf Endpunktebene (Ergebnisse basieren auf der Intention-to-treat (ITT)-Population und Safety-Population)

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,745 [0,491; 1,131] p-Wert: 0,1672 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 33,2 HR [95 %-KI]: 0,758 [0,536; 1,073] p-Wert: 0,1180 Zusätzliche Meta-Analyse CANDOR und CASTOR (Dreifachkombination vs. Zweifachkombination) HR [95 %-KI]: 0,764 [0,598; 0,977]	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
PFS	Primäranalyse: PFS nach IRC 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 15,8 HR [95 %-KI]: 0,630 [0,464; 0,854] p-Wert: 0,0028 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 15,8 HR [95 %-KI]: 0,629 [0,465; 0,852] p-Wert: 0,0025 Sensitivitätsanalyse: PFS nach ORCA 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 15,3 HR [95 %-KI]: 0,572 [0,425; 0,770] p-Wert: < 0,0001 2. Datenschnitt Monate (Median): 28,6 vs. 15,2 HR [95 %-KI]: 0,590 [0,449; 0,776] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
ZBnT	Monate (Median): n.b. vs. 17,3 HR [95 %-KI]: 0,412 [0,296; 0,574] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Ansprechen	ORR Ereignisse: 84,3 vs. 74,7 % RR [95 %-KI]: 1,135 [1,025; 1,257] p-Wert: 0,0080	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	MRD-negative CR-Rate Ereignisse: 12,5 vs. 1,3 % RR [95 %-KI]: 9,816 [2,402; 40,110] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik[a,c] Skala Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 1. Datenschnitt Monate (Median): 12,9 vs. 17,8 HR [95 %-KI]: 1,41 [1,01; 1,97] p-Wert: 0,0419 2.Datenschnitt Monate (Median): 12,9 vs. 18,2 HR [95 %-KI]: 1,31 [0,95; 1,80] p-Wert: 0,0948	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
EQ-5D-VAS[a]	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 1. Datenschnitt Monate (Median): 6,6 vs. 4,7 HR [95 %-KI]: 0,80 [0,61; 1,03] p-Wert: 0,0738 2. Datenschnitt Monate (Median): 6,6 vs. 4,7 HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 0,99] p-Wert: 0,0366	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Skala Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)[c]	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 3,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99] p-Wert: 0,0318	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Sicherheit		
Expositionsdauer	1. Datenschnitt Monate (Median): 16,2 vs. 10,3 2. Datenschnitt Monate (Median): 19,2 vs. 10,3	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 1,7 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,200 [0,961; 1,498] p-Wert: 0,1087	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
SUE	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 10,3 vs. 13,2 HR [95 %-KI]: 1,152 [0,872; 1,521] p-Wert: 0,3165	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse[b]	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 1,7 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,193 [0,956; 1,490] p-Wert: 0,1197	
SUE ohne Progressionsereignisse[b]	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 10,4 vs. 13,2 HR [95 %-KI]: 1,152 [0,871; 1,525] p-Wert: 0,3185	
UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten	Ereignisse: 22,4 vs. 24,8 % OR [95 %-KI]: 0,874 [0,555; 1,376] p-Wert: 0,5602	
UE, die zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führten	Ereignisse: 21,1 vs. 21,6 % OR [95 %-KI]: 0,973 [0,606; 1,560] p-Wert: 0,9043	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
UE, die zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führten	1. Datenschnitt Ereignisse: 10,7 vs. 24,2 % RR [95 %-KI]: 0,443 [0,289; 0,679] p-Wert: 0,0003 2. Datenschnitt Ereignisse: 14,0 vs. 24,2 % RR [95 %-KI]: 0,577 [0,389; 0,856] p-Wert: 0,0087	
AESI für Carfilzomib	Embolie- und Thromboseereignisse Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,442 [0,229; 0,852] p-Wert: 0,0123	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,508 [1,066; 2,132] p-Wert: 0,0226	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 20,608 [2,832; 149,984] p-Wert: < 0,0001	
	Periphere Neuropathie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,874 [1,021; 3,440] p-Wert: 0,0394	
	Infektionen der Atemwege Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 5,1 vs. 7,6 HR [95 %-KI]: 1,324 [1,030; 1,701] p-Wert: 0,0280	
	Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,226 [1,038; 4,773] p-Wert: 0,0349	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib	Akutes Nierenversagen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,402 [0,163; 0,990] p-Wert: 0,0405 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,436 [0,181; 1,050] p-Wert: 0,0570	
	Herzinsuffizienz Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,372 [0,169; 0,821] p-Wert: 0,0109	
	Embolie- und Thromboseereignisse Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,232 [0,084; 0,640] p-Wert: 0,0021	
	Hämatopoetische Thrombozytopenie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,582 [1,006; 2,486] p-Wert: 0,0457	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,166 [1,010; 4,645] p-Wert: 0,0420 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,399 [1,128; 5,103] p-Wert: 0,0190	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
	Infektionen der Atemwege[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,674 [1,066; 2,628] p-Wert: 0,0237 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,823 [1,178; 2,823] p-Wert: 0,0063	
SAESI für Carfilzomib	Akutes Nierenversagen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,337 [0,125; 0,907] p-Wert: 0,0239 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,410 [0,162; 1,037] p-Wert: 0,0519	
	Infektionen der Atemwege[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,482 [0,920; 2,387] p-Wert: 0,1031 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,614 [1,019; 2,557] p-Wert: 0,0394	
AESI für Daratumumab	Intravaskuläre Hämolyse[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,169 [0,033; 0,874] p-Wert: 0,0161 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,302 [0,080; 1,13] p-Wert:0,0607	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Häufige UE nach SOC	Endokrine Erkrankungen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,472 [0,194; 1,146] p-Wert: 0,0899 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,424 [0,179; 1,003] p-Wert: 0,0444	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 9,4 vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,896 [1,384; 2,599] p-Wert: < 0,0001	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): 4,2 vs. 8,4 HR [95 %-KI]: 1,334 [1,018; 1,748] p-Wert: 0,0367 2. Datenschnitt Monate (Median): 4,2 vs. 8,4 HR [95 %-KI]: 1,285 [0,986; 1,674] p-Wert: 0,0638	
	Erkrankungen des Immunsystems[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 8,023 [1,071; 60,106] p-Wert: 0,0158 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,718 [0,806; 9,172] p-Wert: 0,0932	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): 3,5 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 1,215 [0,965; 1,531] p-Wert: 0,0973 2. Datenschnitt Monate (Median): 3,5 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 1,266 [1,008; 1,589] p-Wert: 0,0425	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,350 [0,928; 1,965] p-Wert: 0,1153 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,443 [1,001; 2,081] p-Wert: 0,0480	
Häufige UE nach PT	Diarrhö Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,163 [1,362; 3,437] p-Wert: 0,0008	
	Infusionsbedingte Reaktionen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,072 [1,226; 13,527] p-Wert: 0,0133 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,176 [1,260; 13,838] p-Wert: 0,0113	
	Periphere sensorische Neuropathie[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,599 [1,074; 19,690] p-Wert: 0,0238 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,929 [1,158; 20,983] p-Wert: 0,0167	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC	Erkrankungen der Nieren und Harnwege Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,450 [0,214; 0,944] p-Wert: 0,0301	
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT	Thrombozytopenie[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,557 [0,990; 2,449] p-Wert: 0,0543 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,570 [0,999; 2,468] p-Wert: 0,0494	
Häufige SUE nach SOC	Erkrankungen der Nieren und Harnwege[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses <u>1. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,351 [0,138; 0,890] p-Wert: 0,0211 <u>2. Datenschnitt</u> Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,416 [0,173; 1,004] p-Wert: 0,0443	

a: Darstellung des Ergebnisses des zweiten Datenschnitts aufgrund einer relevanten Änderung zum ersten Datenschnitt.

b: Progressionsereignisse sind definiert als das Auftreten eines multiplen Myeloms und Plasmozytoms.

c: Ausschließlich Skalen mit signifikanten Effekten dargestellt.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IRC: Independent Review Committee; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; KI: Konfidenzintervall; MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; n.b.: nicht berechenbar; ORCA: Onyx Response Computational Assessment; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Für die untersuchte Population von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, zeigen die Ergebnisse der Studie CANDOR für die Behandlung mit der Dreifachkombination KdD deutliche Vorteile in der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit sowie einen positiven Trend in der Mortalität gegenüber der Zweifachkombination Kd. Die durchgeführte Meta-Analyse für die Mortalität zeigt dabei einen klaren Überlebensvorteil der Patienten, die mit Dreifachkombinationen aus einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD-38-Antikörper und Dexamethason gegenüber Zweifachkombinationen mit einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason behandelt wurden. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von KdD gegenüber der ZVT Kd treffen:

- In der Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** durch den positiven Trend in der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Reduktion des Sterberisikos um 25 %), der sich zum zweiten Datenschnitt verstärkt sowie einem klaren Überlebensvorteil für Dreifachkombinationstherapien basierend auf der Meta-Analyse und der damit eindeutigen klinisch relevanten Verbesserung der Prognose von Patienten mit rezidiviertem / refraktären multiplen Myelom.

- In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** auf Basis der deutlichen Verlängerung des PFS mit einer langanhaltenden Krankheitsfreiheit und Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder Todes um 37 %, einer deutlichen verlängerten Zeit bis zur Notwendigkeit der sofortigen Einleitung einer Folgetherapie sowie einer Verbesserung des Ansprechens und der Abschwächung schwerer Symptome und spürbaren Linderung der Myelom-Erkrankung mit einhergehender Verbesserung des Gesundheitszustands.

- In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** durch die deutliche Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf und einer dadurch deutlichen und nicht nur geringfügigen Verbesserung der Lebensqualität.

- In der Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich auf Basis der gezeigten Vor- und Nachteile und einer insgesamt guten Verträglichkeit **kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial**.

Insgesamt zeigt KdD im Vergleich zur ZVT Kd eine deutliche Verbesserung, die im Ausmaß mindestens der Kategorie gering entspricht. Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myeloms und der therapeutischen Zielsetzung ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von KdD bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten der RCT CANDOR im Vergleich zur ZVT Kd zu bewerten? Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine RCT herangezogen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Kombination von Carfilzomib, Daratumumab und Dexamethason.

Vergleichstherapie

Als ZVT benennt der G-BA:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (VDoxo)

  oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd)

  oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)

  oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ERd)

  oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd)

  oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)

  oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd)

  oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)

Amgen sieht die Zweifachkombinationen Rd und Vd als nicht mehr zweckmäßig im Anwendungsgebiet an. Der G-BA beschloss für die ZVT KRd, Kd, DVd sowie DRd gegenüber den Zweifachkombinationen Rd beziehungsweise Vd im Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen (G-BA 2018a, 2018b, 2019c). Für die Kombination ERd wurde gegenüber der ZVT Rd ein geringer Zusatznutzen beschlossen (G-BA 2016a). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Leitlinien und Empfehlungen wider, welche die oben genannten Dreifachkombinationen und die Zweifachkombination Kd als Therapien im Anwendungsgebiet empfehlen (DGHO 2018; Kumar 2020; Moreau 2017a).

Für das vorliegende Dossier wird die vom G-BA am 15.02.2018 mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete Zweifachkombination Kd als ZVT herangezogen.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. In Abschnitt 4.2.5.2 ist eine vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte zu finden.

Studien

Die Zulassungsstudie CANDOR liefert einen direkten Vergleich von KdD und Kd (RCT). Studien niedrigerer Evidenzstufen werden daher nicht herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		**Einschluss**	**Ausschluss**
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Carfilzomib entspricht
2	**Intervention**	Zulassungskonforme Gabe von Carfilzomib + Dexamethason + Daratumumab	Jegliche andere Intervention, die nicht der zulassungskonformen Anwendung gemäß Fachinformation entspricht (Amgen 2020a)
3	**Vergleichstherapie**[a]	Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin (VDoxo) oder Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason (ERd) oder Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (KRd) oder Carfilzomib + Dexamethason (Kd) oder Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (DRd)	Abweichende Vergleichstherapie

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
		oder Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (DVd)	
4	**Endpunkte**[b]	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
5	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	**Studiendauer**	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
a: Entsprechend der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien, vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1, (G-BA 2019c).			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 15.10.2020). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Literaturrecherche wurde mittels der Suchoberfläche Ovid jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ nach relevanten Publikationen gesucht. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung nach Studientyp „randomisierte kontrollierte klinische Studie“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (Wong 2006). In der Datenbank MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT-Studien mit einer OR-Verknüpfung verwendet (Lefebvre 2011). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter, direkt vergleichender Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP, das Suchportal der WHO, das Clinical Data Suchportal der EMA sowie das AMIce-Öffentlicher Teil nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 15.10.2020). Es wurde keine generelle Einschränkung der Recherche vorgenommen.

Die Suchstrategie wurde an das jeweilige Studienregister adaptiert und in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die eingeschlossene RCT CANDOR liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan, dem klinischen Studienbericht sowie den zur Zulassung eingereichten Dokumenten als auch eine Vollpublikation vor (Dimopoulos 2020). Darüber hinaus wurden, um die Vorgaben der Modulvorlage zu erfüllen, für die Studie CANDOR zusätzliche Analysen durchgeführt und dargestellt. Eine Suche nach zusätzlichen Informationen auf der G-BA Internetseite war somit nicht erforderlich, wurde jedoch dennoch gemäß der neuen Modulvorlage am 15.10.2020 durchgeführt. Die Studie CANDOR (NCT03158688) wurde im folgenden Verfahren in den Modulen 4-A und 4-B als ausgeschlossene Studie referenziert und nicht näher beschrieben (Amgen 2017a, 2017b):

- Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurden zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-7) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert (Anhang 4-A und Anhang 4-C).

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Relevante Studien mussten dem Anwendungsgebiet multiples Myelom oder einem Teilanwendungsgebiet entsprechen und die beschriebene Intervention auf die Therapiekombination KdD schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden, ob die Studie geeignet war. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer wurden ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert (Anhang 4-B und Anhang 4-D).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards Of Reporting Trials Statement (CONSORT) (Schulz 2010). Die Items 2b bis 14 sowie das CONSORT-Flow-Chart der CONSORT-Checkliste sind für die Studie CANDOR in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt. Die Methodik, die Interventionen sowie die

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika in der Studie CANDOR wurden in Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die im Anwendungsgebiet bewertungsrelevante Studie CANDOR wurden zur Beschreibung der Studienpopulation folgende Charakteristika herangezogen:

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status
- Zytogenetische Risikogruppen (Einteilung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH))
- Zeit seit Erstdiagnose

- International Staging System (ISS) Stadium bei Einschluss
- Anzahl der Vortherapien
- Vorbehandlung mit / therapierefraktär gegenüber
    - Lenalidomid Regimen
    - Proteasom-Inhibitor Regimen
    - Anti-CD38-Antikörpertherapie
    - Immunmodulierende Substanz (IMiD)
    - Bortezomib oder Ixazomib Regimen
- Vorherige Transplantation
- Vorhandenes Plasmozytom
- Vorhandene Knochenläsionen
- Multiples Myelom Subtyp
- Kreatinin-Clearance
- Laktat-Dehydrogenase-Wert
- β_2-Mikroglobulin
- Messbare Erkrankung
- Albumin-Wert

Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4-10 dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie CANDOR liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (14.07.2019): Analyse des primären Endpunkts PFS (geplant nach 165 PFS-Ereignissen, beobachtet durch das Independent Review Committee (IRC))

- 2. Datenschnitt (15.06.2020): Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben (geplant nach 36 Monaten nach Beginn der Rekrutierung)

Die im Hauptteil des vorliegenden Dossiers präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen zum ersten Datenschnitt vom 14.07.2019. Für das Gesamtüberleben und das PFS wurden zusätzlich die Ergebnisse der Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vom 15.06.2020 berichtet. Für alle anderen Endpunkte sind Ergebnisse der Auswertungen zum zweiten Datenschnitt im Anhang 4-G zu finden. Im Fall, dass es relevante Abweichungen zwischen den Ergebnissen beider Datenschnitte gab, wurden diese im Hauptteil des vorliegenden Modul 4 diskutiert.

Ein weiterer Datenschnitt für die Auswertung des Gesamtüberlebens ist nach 48 Monaten vorgesehen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach 230 Ereignissen bzw. 58 Monate nach Beginn der Rekrutierung geplant. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ist die Studie noch laufend.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet.

Mortalität

Als patientenrelevanter Endpunkt zur Darstellung der Mortalität wird das Gesamtüberleben herangezogen.

Endpunkt Gesamtüberleben

a. Patientenrelevanz:

   Die Verlängerung des Überlebens ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

b. Operationalisierung und Validität:

   In der Studie CANDOR wurde der Endpunkt Gesamtüberleben als der Zeitraum in Monaten von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erhoben. Der Endpunkt lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung.

   Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist somit gegeben.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte PFS, ZBnT, Ansprechen (Gesamtansprechrate, Tiefe der Remission, Dauer der Remission, MRD-negative CR-Rate (nach 12 Monaten (+/- 4 Wochen)) und Symptomatik zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

a. Patientenrelevanz:

   Das PFS ist in der Indikation des multiplen Myeloms der Goldstandard bei der Wahl des primären Endpunkts von klinischen Studien (EMA 2017). Der Endpunkt PFS wird von der International Myeloma Working Group (IMWG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlen (DGHO 2018; Durie 2018). Die EMA sieht das PFS als ein sehr geeignetes Maß für die Reduktion der Tumormasse und als geeignete Messmethode für die Bestimmung des Patientennutzens an, vor allem wenn, wie in der Studie CANDOR gegeben, die Toxizität und Verträglichkeit des zu prüfenden Wirkstoffes zur Bestimmung des Risiko-Nutzen-Profils betrachtet werden kann (EMA 2017). Die EMA betont hierbei den

direkten Nutzen für den Patienten durch ein verlängertes PFS. Folglich wird das PFS in der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Zulassungsstudien beim multiplen Myelom als primärer Endpunkt benannt (Dimopoulos 2018; Facon 2019; Mateos 2018; Richardson 2019).

Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten gegeben. Das Ereignis Krankheitsprogression hat für den betroffenen Patienten schwerwiegende Auswirkungen und ist somit von sehr hoher Relevanz. Eine klinische Krankheitsprogression zieht in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen, eine dadurch bedingte Verschlechterung der Lebensqualität und eine Verkürzung der Lebenserwartung nach sich (Jordan 2014; Ludwig 2014a; Mols 2012). Die Verlängerung der Zeit bis zur Progression ist klinisch dem Zeitraum der Erkrankungskontrolle gleichzusetzen und bedeutet für den Myelompatienten eine Ausweitung der symptomfreien Zeit mit dem Ziel, die Lebensqualität zu erhalten oder zu steigern. In publizierten Studien wurde entsprechend berichtet, dass bei Patienten ohne Krankheitsprogression die Lebensqualität stabilisiert oder sogar verbessert wurde (Stewart 2015). Im Vergleich dazu reduzierte sich die Lebensqualität klinisch relevant bei Patienten mit einer Krankheitsprogression sowie durch einen Behandlungsabbruch (Kyriakou 2015). Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ist daher ein primäres, patientenrelevantes Therapieziel (DGHO 2018; EMA 2017) und somit auch ein patientenrelevanter Endpunkt.

b. Operationalisierung und Validität:

Der Endpunkt PFS wurde als die Zeit in Monaten ab der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. Die Krankheitsprogression wurde gemäß der IMWG in der Primäranalyse durch ein IRC verblindet erhoben. Wesentliche Ereignisse, die eine Krankheitsprogression nach IMWG definieren, sind eine klinische Progression sowie ein relevanter Anstieg tumorbedingter biochemischer Laborparameter (M-Protein im Blut und / oder Urin, Plasmazellen im Knochenmark, Calcium im Blut). Diese Operationalisierung hat den Vorteil, dass Störfaktoren wie z.B. unterschiedliche Folgetherapien keinen Einfluss ausüben können und eine objektive Effektivitätsbeurteilung der zu untersuchenden Substanz (-kombination) in den definierten Therapielinien möglich ist.

Für eine Krankheitsprogression musste mindestens eines der folgenden IMWG-Kriterien erfüllt sein:

- Anstieg um ≥ 25 % gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert
  - der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg ≥ 0,5 g/dl) und / oder
  - der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg / 24 h) und / oder

  - nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und Urin: des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (FLC)-Werten (absoluter Anstieg > 10 mg/dl)
  - nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und Urin und ohne messbare Erkrankung über die FLC-Levels: der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Prozentsatz) muss ≥ 10 % sein

- Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome
- Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum > 11,5 mg/dl oder 2,75 mmol / l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann

Der Endpunkt PFS wurde nach den Kriterien der Internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria, IMWG-URC) bestimmt, welche im Anwendungsgebiet multiples Myelom international anerkannt und validiert sind (Ludwig 2014a; Rajkumar 2011). Die IMWG-Kriterien werden ebenfalls in der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik des multiplen Myeloms empfohlen (DGHO 2018). Für PFS wurden unterschiedliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die das Ergebnis der Primäranalyse bestätigen und daher im vorliegenden Dossier nicht näher erwähnt werden. Ausnahme ist das PFS beurteilt zentral und verblindet durch den Sponsor unter Verwendung eines validierten Computer-algorithmus (ORCA). Da die IRC-Auswertungen für das PFS nicht in Echtzeit verfügbar waren, wurde die verblindete Erfassung und Bewertung der kumulativen PFS-Ereignisse mit Hilfe des ORCA genutzt, um den Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse zu bestimmen. Die Primäranalyse sollte durchgeführt werden, wenn mindestens 165 PFS-Ereignisse durch IRC beobachtet wurden. Für den zweiten Datenschnitt kommt der ORCA-bewerteten Analyse ein höherer Stellenwert zu, da die IRC-Bewertungen nach dem ersten Datenschnitt eingestellt wurden.

Die Validität des Endpunkts PFS ist gegeben.

Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie (ZBnT)

a. Patientenrelevanz:

Die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie markiert für die Patienten einen relevanten Zeitpunkt. Die Notwendigkeit einer solchen Folgetherapie ist zum einen durch die Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität bedingt, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt. Somit stellt die Verlängerung der Zeit bis zu einer Folgetherapie ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Laut der aktuellen validierten IMWG-Konsensus-Empfehlungen ist eine nachfolgende Therapie indiziert, wenn mindestens eines der CRAB-Kriterien (klinischer Progress: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion), d. h. ein Endorganschaden, aufritt (Durie 2006; Ludwig 2014b; Palumbo 2014; Rajkumar 2011). Insbesondere eine krankheitsbedingte Schädigung der Niere erfordert eine umgehende und schnell wirksame Therapie, um ein Nieren-

versagen zu vermeiden. Darüber hinaus wird bei hoher Tumorlast und rascher Verdopplung der M-Proteinkonzentration ein Therapiebeginn bereits vor dem Nachweis der CRAB-Kriterien empfohlen (signifikanter M-Protein-Rückfall ohne Symptomatik), da eine starke Zunahme der Tumormasse schnell zu Endorganschäden führen kann (Rajkumar 2011).

Eine möglichst lange ZBnT ist ein wichtiges Therapieziel, denn dies bedeutet für die Patienten eine lange symptomfreie Phase / Lebensphase ohne (neue) therapiebedingte Nebenwirkungen. Als nachfolgende Therapien im Rezidiv stehen Behandlungen zur Verfügung, die für die Patienten physisch belastend sein können. Darüber hinaus führen das Fortschreiten der Erkrankung und die Einleitung einer weiteren Tumortherapie bei den Patienten zu psychischen Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität. Die Patienten nehmen wahr, dass sie sich im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden und die Erkrankung sich nach den bisherigen Therapieerfolgen nun wieder ausbreitet.

Die Verlängerung der ZBnT ist daher als patientenrelevant anzusehen.

b. Operationalisierung und Validität:

Der Endpunkt ZBnT wurde erhoben als Zeitraum in Monaten von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der nachfolgenden Myelomtherapie.

Patienten, die keine nachfolgende Myelomtherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Information zensiert. Die ZBnT lässt sich unverzerrt und objektiv erfassen.

Die Validität des Endpunkts ZBnT ist gegeben.

Endpunkte zum Ansprechen (Gesamtansprechrate (ORR), Tiefe der Remission, Dauer der Remission (DOR) und MRD-negative CR-Rate)

a. Patientenrelevanz:

Die ORR, die Tiefe der Remission, die DOR und die MRD-negative CR-Rate sind patientenrelevant und wurden in der Studie CANDOR anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien bestimmt (Durie 2006; Kumar 2020).

Das Ansprechen wird unter anderem anhand der M-Proteinkonzentration und der Plasmazellanzahl im Knochenmark bestimmt. Die Reduktion und Absenkung beider Parameter auf ein normales Level, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht werden kann, senkt die Morbidität und bewahrt oder verbessert die Lebensqualität der Patienten (Jordan 2014; Smith 2005).

Eine drastische Reduktion und längerfristige Eliminierung des M-Proteins im Serum/Urin kann das Entstehen bzw. das Fortschreiten einer myelombedingten Niereninsuffizienz und als Folge ein Nierenversagen verhindern oder zumindest deutlich verzögern (Bladé 1998). Nierenversagen gehört zu den häufigsten

Todesursachen in Folge des multiplen Myeloms (Herrera 2004; Oshima 2001) und sollte soweit möglich vermieden oder aufgeschoben werden (DGHO 2018).

Die deutliche Reduktion der Plasmazellinfiltration bzw. Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht wird, ist für die Regeneration des Knochen- und Knochenmarkgewebes bedeutend. Die patientenrelevanten Symptome wie Fatigue, schwere Infektionen, Zentralnervensystem-Symptome (z.B. Verwirrung, Somnolenz und Koma) oder Knochenschmerzen können dadurch beseitigt oder zumindest deutlich vermindert werden. Ein tiefes Ansprechen ermöglicht zudem eine lange Remission. Beide Faktoren, das tiefe Ansprechen und die lang anhaltende Remission, korrelieren in der Rezidivsituation mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben (Anderson 2008; Chanan-Khan 2010; Harousseau 2010; Lahuerta 2017; Lonial 2014; Niesvizky 2008; Stewart 2015).

Der MRD-Status gilt als Maß für die Tumorbelastung des Patienten und wird zur Prognose des Rezidivrisikos herangezogen (FDA 2020; G-BA 2020a). Die Bestimmung des MRD-Status mit Hilfe von Durchflusszytometrie oder Next Generation Sequencing (NGS) bei Patienten, die nach aktuellen IMWG Kriterien eine CR erreicht haben, ermöglicht eine noch sensitivere bzw. tiefergehende Bestimmung der verbliebenen Krankheitslast (Davies 2017; DGHO 2018). Der negative MRD-Status spricht für ein sehr effektives Ansprechen und geht aufgrund der starken Krankheitsreduktion mit einem deutlich verbesserten Gesundheitszustand und einer deutlich verbesserten Lebensqualität eines Patienten einher.

Die übereinstimmende Expertenmeinung ist, dass die MRD-Negativität in hohem Maße mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben des Patienten zusammenhängt (G-BA 2020a; Mina 2020). Ein negativer MRD-Status bei nachgewiesener kompletter Remission wird in Zukunft verstärkt Einfluss auf Dauer, Intensität und Länge einer Therapie in Studien haben (Moreau 2017b).

Daher sind die ORR, die Tiefe der Remission, die DOR sowie die MRD-negative CR in der Behandlung des multiplen Myeloms grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten.

b. Operationalisierung und Validität:

Das Ansprechen wurde basierend auf den IMWG-Kriterien (Durie 2006) durch ein verblindetes IRC bewertet. Die IMWG-Kriterien sind international anerkannt (Durie 2006; Kumar 2020) und werden ebenfalls in der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik empfohlen (DGHO 2018).

<u>Gesamtansprechrate (ORR)</u>

Zur Bestimmung des Endpunkts ORR wurde der Anteil der Studienteilnehmer definiert, die eines der folgenden IMWG-Kriterien erfüllten:

- Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response, sCR)
  - Negative Immunfixation in Serum und Urin und
  - Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
  - < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und
  - normales Verhältnis freier Leichtketten im Serum und
  - Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark
- Komplette Remission (Complete Response, CR)
  - Negative Immunfixation in Serum und Urin und
  - Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
  - < 5 % Plasmazellen im Knochenmark
- Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response, VGPR)
  - M-Protein in Serum und Urin nachweisbar durch Immunfixation, nicht durch Elektrophorese oder
  - ≥ 90 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin auf < 100 mg / 24 h
- Partielle Remission (Partial Response, PR)
  - ≥ 50 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um > 90 % oder auf < 200 mg / 24 h im Urin und
  - falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen ≥ 50 %

Tiefe der Remission (definiert als ≥ CR (sCR + CR) bzw. ≥ VGPR (sCR + CR + VGPR))

Die Tiefe der Remission wurde anhand des Anteils der Studienteilnehmer definiert, die mindestens eine komplette Remission (≥ CR = sCR + CR) bzw. mindestens eine sehr gute partielle Remission (≥ VGPR = sCR + CR + VGPR) erreicht hatten.

Dauer der Remission (DOR)

Die Zeit in Monaten ab dem ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache wurde als Dauer der Remission definiert.

Die Endpunkte zum Ansprechen wurden gemäß den IMWG-Kriterien operationalisiert, welche international anerkannt und validiert sind (Durie 2006; Kumar 2020).

MRD-negative CR-Rate

Die MRD-negative CR-Rate ist definiert als negativer MRD-Status (mit einer Sensitivität von 10^{-5}) bei nachgewiesener CR (gemäß den IMWG-Kriterien) nach 12 Monaten (+/- 4 Wochen). Zum Nachweis der MRD wurde ein NGS eingesetzt.

Symptomatik

a. Patientenrelevanz:

Die Symptomatik ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Selbsteinschätzung der Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (G-BA 2016b, 2016d, 2017b, 2018c, 2019a, 2019b) sowie auch die Erhebung der erkrankungsspezifischen Symptomatik beim multiplen Myelom anhand des myelomspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-MY20 (G-BA 2016b, 2016d, 2017b, 2018c, 2019b) und des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS (G-BA 2017a, 2019a, 2020b).

b. Operationalisierung und Validität:

<u>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</u>

Die Symptomatik wurde anhand des etablierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Fragebogen wurde von der EORTC als multi-dimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (Kvam 2011; Leleu 2013; Wisløff 1996). Es liegt eine umfassende Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität (z. B. Validität und Reliabilität) des Fragebogens vor.

Der EORTC-QLQ-C30 beinhaltet neben fünf Funktionsskalen und einer Skala für den globalen Gesundheitszustand, die der Lebensqualität zugeordnet werden, drei symptomorientierte Skalen (Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Schmerz); darüber hinaus beinhaltet er sechs weitere Items (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Symptome dargestellt:

- Fatigue
- Übelkeit / Erbrechen
- Schmerz
- Atemnot
- Schlaflosigkeit
- Appetitlosigkeit
- Obstipation
- Diarrhö

Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist ein erkrankungsspezifisches, multi-dimensionales Instrument, das zur spezifischen Messung der Krankheitssymptomatik von Patienten mit multiplem Myelom entwickelt wurde (Cocks 2011). Er umfasst insgesamt 20 Fragen aufgeteilt auf 4 Skalen: Krankheitssymptome, Nebenwirkungen

der Behandlung, Zukunftsperspektiven und Körperbild. Auswertungen zu den folgenden zwei Symptomskalen werden für die Nutzenbewertung herangezogen:

- Krankheitssymptome
- Nebenwirkungen der Behandlung

Die Antworten zu den Symptomskalen der beiden Fragebögen wurden auf der folgenden 4-stufigen Nominalskala bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Ergebnisse der Skalen entsprechen einem Wert zwischen 0 und 100. Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 entspricht ein niedriger Wert einem besseren Gesundheitszustand.

Weitere Ausführungen zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 sind nachfolgend im Abschnitt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zu finden.

EQ-5D VAS

Die VAS des EQ-5D ist ein etabliertes und valides generisches Instrument zur Messung der Veränderung des Gesundheitszustands bzw. des aktuellen Befindens der Patienten (Szende 2014). Die Patienten bewerten ihren aktuellen Gesundheitszustand anhand einer Skala im Wertebereich von 0 bis 100. Dabei steht ein Wert von 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand (EuroQoL Research Foundation 2019).

Die Änderung des Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D wurde zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe von Responderanalysen verglichen. Hierzu wurde die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für diese Analysen wurde eine individuelle Veränderung um mindestens 7 Punkte sowie um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn festgelegt (Pickard 2007). Diese als klinisch relevant angesehenen Schwellenwerte sind vom G-BA bereits anerkannt worden (G-BA 2019a). Zusätzlich wurde die Veränderung der Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert mittels eines Mixed-Model of Repeated Measures (MMRM) ausgewertet. Hierfür wurden sowohl die mittleren Veränderungen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten sowie die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg betrachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

a. Patientenrelevanz:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Selbsteinschätzung der Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (G-BA 2016b, 2016d, 2017b, 2018c, 2019a, 2019b) sowie auch die Erhebung der erkrankungsspezifischen Lebensqualität beim multiplen Myelom anhand des myelomspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-MY20 (G-BA 2016b, 2016d, 2017b, 2018c, 2019b).

b. Operationalisierung und Validität:

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20

In der Studie CANDOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der etablierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 erhoben, die in der klinischen Prüfung onkologischer Arzneimittel umfangreich eingesetzt werden (siehe auch Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik). Es liegt eine umfassende Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität (z. B. Validität und Reliabilität) des Fragebogens vor.

Der QLQ-C30 Fragebogen wurde von der EORTC als multi-dimensionales Instrument zur Messung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (Kvam 2011; Leleu 2013; Wisløff 1996). Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist ein erkrankungs-spezifisches, multi-dimensionales Instrument, das zur spezifischen Messung der Lebensqualität von Patienten mit multiplem Myelom entwickelt wurde (Cocks 2011).

Die EORTC Fragebögen QLQ-C30 und -MY20 beinhalten folgende Skalen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

- Gesamtskala (QLQ-C30): Globaler Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität
- Funktionsskalen (QLQ-C30): Physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion
- Funktionsskalen (QLQ-MY20): Zukunftsperspektive und Körperbild

Die Ergebnisse der Skalen entsprechen einem Wert zwischen 0 und 100. In der QLQ-C30 Skala Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität sowie den Funktionsskalen bildet ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität ab. Bei den Skalen des QLQ-MY20 Fragebogens entspricht hingegen ein niedriger Wert einer besseren Lebensqualität.

Die Fragebögen wurden nur von Patienten ausgefüllt, die die Studienmedikation in einem der Studienarme erhalten haben.

Die Rücklaufquote bei der Lebensqualitätserhebung wurde definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen, geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Die Skalen der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und -MY20 wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe von Responderanalysen verglichen. Hierzu wurde die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Skalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Für diese Analysen wurde eine individuelle Veränderung um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn als klinisch relevant festgelegt (Cocks 2011; Kvam 2011). Dieser Schwellenwert wurde bereits als klinisch relevant vom G-BA anerkannt (G-BA 2016b, 2016c, 2016d, 2017b, 2018c, 2019a, 2019b).

Zusätzlich wurde die Veränderung der einzelnen Skalenwerte der EORTC-Fragebögen gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM-Analyse ausgewertet. Hierfür wurden sowohl die mittleren Veränderungen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten sowie die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg betrachtet.

Die Validität des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit multiplem Myelom ist mehrfach bestätigt (Kvam 2011; Leleu 2013; Wisløff 1996). Darüber hinaus wurde der EORTC QLQ-C30 als validiertes Instrument bei Patienten mit multiplem Myelom durch den G-BA anerkannt (G-BA 2016b, 2016c, 2016d, 2017b, 2018c, 2019a, 2019b).

Sicherheit

a. Patientenrelevanz:

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind UE patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten haben. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO ist eine Verringerung der Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt anzusehen.

b. Operationalisierung und Validität:

UE wurden gemäß dem standardisierten Medical Dictionary For Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.0) kodiert und der Schweregrad nach National Cancer Institute - Common Terminology Criteria For Adverse Events (NCI-CTCAE, Version 4.03) - Kriterien bewertet.

Gemäß Studienprotokoll wurden UE für alle randomisierten Patienten erfasst, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (sog. Safety-Population). Es wurden alle Ereignisse (TEAE, Treatment-Emergent Adverse Events) ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert.

UE von besonderem Interesse (AESI) waren im Studienprotokoll von CANDOR vorab definiert. Sie wurden auf Grundlage von Erfahrungen beim fortgeschrittenen multiplen Myelom, dem Einsatz von Proteasom-Inhibitoren sowie charakteristischen Nebenwirkungen von Carfilzomib und Daratumumab identifiziert.

Folgende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Gesamtrate UE (ergänzend dargestellt)
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse (ergänzend dargestellt)

- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse
- Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse
- Gesamtrate der zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führenden UE
- Gesamtrate der zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führenden UE
- Gesamtrate der zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führenden UE
- AESI für Carfilzomib
- Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib
- SAESI für Carfilzomib
- AESI für Daratumumab
- Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab
- SAESI für Daratumumab
- UE nach MedDRA SOC/PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC/PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE nach MedDRA SOC/PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE nach maximalem CTCAE-Grad (deskriptiv)
- UE, die zum Therapieabbruch (mindestens eines Prüfpräparats) geführt haben, auf SOC/PT Ebene (deskriptiv)

Progressionsereignisse sind definiert als das Auftreten eines multiplen Myeloms oder Plasmozytoms. Auf eine Darstellung von Effektschätzern für nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1 und 2) wird im Dossier verzichtet, da bei mehrfach aufgetretenen UE lediglich der maximale Schweregrad gezählt wurde. Eine Auswertung der nicht schweren UE würde daher nicht alle Patienten umfassen, sondern nur auf einer selektiven Teilpopulation beruhen (IQWiG 2014). Eine Analyse zum Endpunkt Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Daratumumab führenden UE wurde nicht durchgeführt, da Daratumumab nur im KdD-Arm und nicht im Kd-Arm angewendet wurde.

Die Endpunkte zur Sicherheit wurden gemäß internationalen Standards erfasst (NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 und MedDRA-Kodierung Version 22.0) und sind daher validiert.

Um unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen zu berücksichtigen wurden Ereigniszeitanalysen (Überlebenszeitanalysen) verwendet. Als post-hoc Sensitivitätsanalyse wurden die Gesamtraten der UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In Anlehnung an das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung von Daratumumab (IQWiG 2018) wurde eine Meta-Analyse von Studien zum Vergleich innovativer Dreifachkombinationstherapien mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason gegenüber Zweifachkombinationstherapien mit einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason durchgeführt. In der vorliegenden Meta-Analyse wurden die Studien CANDOR (KdD vs. Kd) und CASTOR (DVd vs. Vd) (Lentzsch 2017) eingeschlossen. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien wurde die Meta-Analyse mithilfe eines Modells mit festen Effekten sowie zufälligen Effekten durchgeführt und nach der inversen Varianz der Studien gewichtet (IQWiG Methoden 6.0 (IQWiG 2020)). Neben der Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien wurde vor der Zusammenfassung der Daten die Heterogenität der beobachteten Behandlungseffekte mithilfe eines Heterogenitätstests (Q-Test, I^2) untersucht. Bei homogener Studienlage (p-Wert Interaktionstest > 0,05) wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet; ansonsten erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Als Effektschätzer wurde für die Meta-Analyse das HR mit zugehörigem 95 %-KI ermittelt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für patientenrelevante Endpunkte werden entsprechend ihrer Relevanz im Kontext der Nutzenbewertung dargestellt. Im SAP der Studie CANDOR waren z.B. neben den stratifizierten Analysen auch unstratifizierte Analysen vorgesehen. Die Bewertung der Progression wurde neben dem unabhängigen Review-Board auch durch den Prüfarzt bzw. mithilfe einer computergestützten Diagnostik durchgeführt. Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen bzgl. der Auswertungspopulation (z.B. Analyse auf Basis der Per-Protokoll Population) wurde verzichtet, da neben der ITT Population für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich keine andere Population relevant ist.

Als post-hoc Sensitivitätsanalyse werden die Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen für folgende Faktoren durchgeführt:

- Alter (≤ 75 Jahre, > 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)
- Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)
- ECOG Performance Status (0-1, 2)
- Vortherapie mit Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)
- Refraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)
- Vortherapie mit Proteasom-Inhibitor (ja, nein)
- Refraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)
- Vortherapie mit einem IMiD (ja, nein)
- Refraktär gegenüber IMiD (ja, nein)
- Krankheitsstadium (ISS) beim Einschluss (I oder II, III)
- Vortherapie mit Proteasom-Inhibitor (ja, nein)
- Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)

Die Trennpunkte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend der Präspezifizierung gemäß Studienprotokoll gewählt. Bei den Faktoren ISS Stadium, Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Anzahl vorheriger Therapielinien handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Die vorherige Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper als weiterer Stratifizierungsfaktor der Randomisierung wurde nicht in den Subgruppenanalysen betrachtet, da nur ein Patient in der Studie eine entsprechende Vortherapie erhalten hatte. Auf die Darstellung weiterer im Studienprotokoll und im SAP für den primären und die selektierten sekundären Endpunkte vorgesehenen Subgruppenanalysen wird verzichtet, da diese im Kontext der Nutzenbewertung und speziell der Versorgung als nicht relevant erachtet werden. Diese umfassen:

- Kreatinin-Clearence zu Studienbeginn
- Subtyp des multiplen Myeloms (IgG, Non-IgG)
- Messbare Erkrankung zu Studienbeginn
- β_2-Mikroglobulin Level
- Zytogenetische Risikogruppe bestimmt mittels FISH
- Vorliegen eines Weichteilplasmozytoms zu Studienbeginn

Den Anforderungen der Modulvorlage entsprechend wird das Bestehen einer potenziellen Effektmodifikation durch einen Subgruppenfaktor jeweils mit Hilfe eines Interaktionstests im Rahmen einer Regressionsanalyse untersucht. Hierbei wird prinzipiell dasselbe Modell wie für die Hauptanalyse verwendet, jedoch generell ohne Adjustierung / Stratifizierung für das

Krankheitsstadium (ISS) beim Einschluss, Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Anzahl vorheriger Therapielinien. Dem Regressionsmodell werden dann der jeweilige Subgruppenfaktor und der Interaktionsterm hinzugefügt und die statistische Signifikanz des Interaktionsterms überprüft. Bei Vorliegen eines signifikanten Interaktionsterms ($p < 0,05$) werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 separate Ergebnisse für die betreffende Subgruppe präsentiert und beschrieben.

Auf die Durchführung von Subgruppenanalyen wird verzichtet, falls eine Subgruppenkategorie nicht mehr als 10 Patienten umfasste, bzw. bei binären Endpunkten nicht mehr als 10 Ereignisse in einer Subgruppenkategorie beobachtet wurden. Für Endpunkte zur Sicherheit werden Subgruppenergebnisse nicht dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt zu beobachten ist.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CANDOR (NCT03158688)	ja	ja	laufend	ca. 5 Jahre[a] Beginn: 05/2017 <u>1. Datenschnitt:</u> 14.07.2019 <u>2. Datenschnitt:</u> 15.06.2020 (ca. 36 Monate seit Beginn der Patienten-rekrutierung <u>3. Datenschnitt:</u> Ca. 48 Monate seit Beginn der Patienten-rekrutierung <u>Finaler Datenschnitt:</u> Ca. 58 Monate seit Beginn der Patienten-rekrutierung	• Carfilzomib + Dexamethason • Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason
a: Studiendauer ist ereignisgesteuert. ca.: circa.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.10.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
–	–
a: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 15.10.2020 ergab für das zu bewertende Arzneimittel KdD insgesamt 905 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden vier Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Die zwei im Volltext als relevant betrachteten Treffer sind einerseits ein Registereintrag (ClinicalTrialsGOV 2020) und andererseits eine Publikation zur Studie CANDOR (Dimopoulos 2020).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CANDOR (NCT03158688)	ClinicalTrials.gov NCT03158688 (ClinicalTrialsGOV 2020) EU-CTR 2016-003554-33 (EU-Clinical Trials Register 0000) WHO ICTRP JPRN-JapicCTI-173732 (WHO ICTRP 2019) NCT03158688 (WHO ICTRP 2020)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.10.2020

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
CANDOR (NCT03158688)	Kyprolis® Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302) (Amgen 2017a) Kyprolis® Dossier, Modul 4B (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302) (Amgen 2017b)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.10.2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CANDOR (NCT03158688)	ja	ja	nein	ja (Amgen 2019c)	ja (ClinicalTrials GOV 2020; EU-Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2019, 2020)	ja (Amgen 2017a, 2017b; Dimopoulos 2020)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CANDOR	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	≥ 18 Jahre mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die 1-3 Vortherapien erhalten haben ECOG PS 0-2	KdD (n = 312) Kd (n = 154)	Ereignisgesteuert: Die finale Analyse von OS findet nach 230 Ereignissen im OS oder nach 58 Monaten seit Beginn der Patienten-rekrutierung statt <u>1. Datenschnitt:</u> 14.07.2019 <u>2. Datenschnitt:</u> 15.06.2020 (ca. 36 Monate seit Beginn der Patientenrekrutierung) <u>3. Datenschnitt:</u> Ca. 48 Monate seit Beginn der Patienten-rekrutierung <u>Finaler Datenschnitt:</u> Nach 230 OS Ereignissen oder ca. 58 Monate seit Beginn der Patientenrekrutierung	102 Studienzentren: Australien, Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Japan, Polen, Rumänien, Russland, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich und USA Zeitraum: 06/2017 - laufend	**Primärer Endpunkt:** PFS **Sekundäre Endpunkte:** OS, ZBnT, ORR, ≥ CR (sCR + CR), ≥ VGPR (sCR + CR + VGPR), DOR, MRD-negative CR-Rate, QoL (Skala Gesamtgesundheits-zustand/-Lebens-qualität des EORTC QLQ-C30), Sicherheit und Verträglichkeit **Exploratorische Endpunkte:** Symptomatik und QoL (weitere Subskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L)

Studie	**Studiendesign** < RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc. >	**Population** < relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** < ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CR: komplette Remission; DOR: Dauer der Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol quality of life 5 dimensions 5 level version; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; MM: multiples Myelom MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PS: Performance Status; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sCR: stringente komplette Remission; USA: United States of America; VGPR: sehr gute partielle Remission; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Quelle: (Amgen 2019b, 2019c)						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**KdD**	**Kd**	***Vorbehandlung und Begleitmedikation***
CANDOR	**Zyklus 1 (Zykluslänge: 28 Tage):** Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag1, 2; 56 mg/m² an Tag 8, 9, 15, 16 + Daratumumab (i.v.): 8 mg/kg an Tag 1, 2; 16 mg/kg an Tag 8, 15, 22 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; 40 mg an Tag 22 **Zyklus 2 (Zykluslänge: 28 Tage):** Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 + Daratumumab (i.v.): 16 mg/kg an Tag 1, 8, 15, 22 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; 40 mg an Tag 22 **Zyklus 3-6 (Zykluslänge: 28 Tage):** Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 + Daratumumab (i.v.): 16 mg/kg an Tag 1, 15 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; 40 mg an Tag 22	**Zyklus 1 (Zykluslänge: 28 Tage):** Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag 1, 2; 56 mg/m² an Tag 8, 9, 15, 16 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; 40 mg an Tag 22 **Ab Zyklus 2 (Zykluslänge: 28 Tage):** Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; 40 mg an Tag 22 Patienten > 75 Jahre erhielten eine wöchentliche Gesamtdosis von 20 mg Dexamethason.	**Prämedikation vor Daratumumab:** ○ Paracetamol (p.o. oder i.v.): 650 mg bis 1000 mg ○ Diphenhydramin (p.o. oder i.v.): 25 mg bis 50 mg oder äquivalentes Antihistaminikum ○ Montelukast (p.o.): 10 mg oder äquivalenter Leukotrien-Inhibitor **Postmedikation nach Daratumumab:** ○ Lang- oder mittelfristig-wirkende Kortikosteroide zur Vermeidung verzögerter Infusionsreaktionen (nach Zyklus 3 nach Ermessen des Prüfarztes) **Optionale / erlaubte Begleitmedikation (alle Studienteilnehmer):** • Antivirale Therapie mit Aciclovir (400 mg p.o. 3-mal täglich oder 800 mg p.o. 2-mal täglich oder nach institutionellen Standards), Famciclovir (125 mg p.o. an 3 Tagen, 2-mal täglich oder nach institutionellen Standards) oder Valaciclovir (500 mg p.o. 2-mal am Tag oder nach institutionellen Standards) • Thromboseprophylaxe mit Antikoagulanzien (z.B. Aspirin in prophylaktischer Standarddosis oder andere gerinnungshemmende Medikamente wie Clopidogral-Bisulfat, niedermolekulares Heparin oder Warfarin) • Tumorlyse-Syndrom-Prophylaxe mit Harnsäure-senkenden Wirkstoffen (z.B. Allopurinol) • Protonen-Pump-Inhibitor (Omeprazol oder Äquivalent) für die Dauer der Behandlung mit Dexamethason

Studie	KdD	Kd	*Vorbehandlung und Begleitmedikation*
	Ab Zyklus 7 (Zykluslänge: 28 Tage): Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 + Daratumumab (i.v.): 16 mg/kg an Tag 1 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16; 40 mg an Tag 22 Patienten > 75 Jahre erhielten eine wöchentliche Gesamtdosis von 20 mg Dexamethason.		• Bisphosphonate oder monoklonale Antikörper-Therapien, wenn diese zu Studienbeginn eingenommen wurden • Medizinische Behandlung von Hyperglykämie • Prävention Obstipation (Laxantien) • Antiemetika • Loperamid nach institutionellen Standards • Intravenöse Immunglobuline

i.v.: intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: oral; z. B.: zum Beispiel.

Quelle: (Amgen 2019b, 2019c)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Alter (Jahre)** **n (%)**	**Geschlecht** **n (%)**	**Ethnie** **n (%)**	**Region** **n (%)**
CANDOR					
KdD	312	**Median (Spanne):** 64,0 (29,0; 84,0) **≤ 75 J.:** 287 (92,0) **> 75 J.:** 25 (8,0)	**m:** 177 (56,7) **w:** 135 (43,3)	**asiatisch:** 46 (14,7) **farbig:** 7 (2,2) **kaukasisch:** 243 (77,9) **andere:** 16 (5,1)	**Nordamerika:** 21 (6,7) **Europa:** 207 (66,3) **Asien-Pazifik:** 84 (26,9)
Kd	154	**Median (Spanne):** 64,5 (35,0; 83,0) **≤ 75 J.:** 136 (88,3) **> 75 J.:** 18 (11,7)	**m:** 91 (59,1) **w:** 63 (40,9)	**asiatisch:** 20 (13,0) **farbig:** 2 (1,3) **kaukasisch:** 123 (79,9) **andere:** 9 (5,8)	**Nordamerika:** 12 (7,8) **Europa:** 103 (66,9) **Asien-Pazifik:** 39 (25,3)
Studie **Gruppe**	**N[a]**	**ECOG Performance Status** **n (%)**	**Zytogenetische Risikogruppe bestimmt mittels FISH** **n (%)**	**Zeit seit Erstdiagnose (Monate)**	**Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss** **n (%)**
CANDOR					
KdD	312	**0 oder 1:** 295 (94,6) **2:** 15 (4,8) **fehlend:** 2 (0,6)	**Hoch:** 48 (15,4) **Standard:** 104 (33,3) **Unbekannt:** 160 (51,3)	**Median (Spanne):** 37,50 (0,3; 221,9)	**I oder II:** 252 (80,8) **III:** 60 (19,2)
Kd	154	**0 oder 1:** 147 (95,5) **2:** 7 (4,5) **fehlend:** 0 (0,0)	**Hoch:** 26 (16,9) **Standard:** 52 (33,8) **Unbekannt:** 76 (49,4)	**Median (Spanne):** 34,6 (0,5; 211,1)	**I oder II:** 127 (82,5) **III:** 27 (17,5)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Anzahl der Vortherapien** **n (%)**	**Vortherapien** **n (%)**	**Refraktär auf vorherige Therapien** **n (%)**	**Vorherige Transplantation** **n (%)**
CANDOR					
KdD	312	**1:** 144 (46,2) **2:** 99 (31,7) **3:** 69 (22,1) **> 3:** 0 (0,0)	**Bortezomib oder Ixazomib:** 289 (92,6) **Lenalidomid:** 123 (39,4) **IMiD:** 206 (66,0) **Proteasom-Inhibitor:** 290 (92,9) **Anti-CD38-Antikörper:** 1 (0,3)	**Bortezomib oder Ixazomib:** 100 (32,1) **Lenalidomid:** 99 (31,7) **IMiD:** 130 (41,7) **Proteasom-Inhibitor:** 102 (32,7)	**ja:** 195 (62,5) **nein:** 117 (37,5)
Kd	154	**1:** 70 (45,5) **2:** 46 (29,9) **3:** 37 (24,0) **> 3:** 1 (0,6)	**Bortezomib oder Ixazomib:** 137 (89,0) **Lenalidomid:** 74 (48,1) **IMiD:** 110 (71,4) **Proteasom-Inhibitor:** 139 (90,3) **Anti-CD38-Antikörper:** 0 (0,0)	**Bortezomib oder Ixazomib:** 55 (35,7) **Lenalidomid:** 55 (35,7) **IMiD:** 65 (42,2) **Proteasom-Inhibitor:** 55 (35,7)	**ja:** 75 (48,7) **nein:** 79 (51,3)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Vorhandenes Plasmozytom** **n (%)**	**Vorhandene Knochenläsionen** **n (%)**	**Multiples Myelom Subtyp** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance** **n (%)**
CANDOR					
KdD	312	**ja:** 14 (4,5) **nein:** 298 (95,5)	**ja:** 190 (60,9) **nein:** 122 (39,1)	**IgG:** 178 (57,1) **IgA:** 70 (22,4) **IgD:** 2 (0,6) **keiner:** 62 (19,9)	**Median (Spanne):** 82,80 (17,4; 291,0) **< 15 ml/min:** 0 (0,0) **≥ 15 - < 30 ml/min:** 5 (1,6) **≥ 30 - < 50 ml/min:** 33 (10,6) **≥ 50 - < 80 ml/min:** 97 (31,1) **≥ 80 ml/min:** 176 (56,4) **fehlend:** 1 (0,3)

Kd	154	**ja:** 9 (5,8) **nein:** 145 (94,2)	**ja:** 95 (61,7) **nein:** 59 (38,3)	**IgG:** 88 (57,1) **IgA:** 31 (20,1) **IgD:** 2 (1,3) **keiner:** 33 (21,4)	**Median (Spanne):** 80,40 (24,6; 217,8) **< 15 ml/min:** 0 (0,0) **≥ 15 - < 30 ml/min:** 3 (1,9) **≥ 30 - < 50 ml/min:** 24 (15,6) **≥ 50 - < 80 ml/min:** 50 (32,5) **≥ 80 ml/min:** 77 (50,0) **fehlend:** 0 (0,0)
Studie Gruppe	**N[a]**	**β_2-Mikroglobulin n (%)**	**Messbare Erkrankung n (%)**	**Albumin-Wert n (%)**	**Laktat-Dehydrogenase-Wert[b] (U/L)**
CANDOR					
KdD	312	**Median (Spanne):** 3,40 (1,2; 21,7) **< 3,5 mg/l:** 158 (50,6) **≥ 3,5 und < 5,5 mg/l:** 92 (29,5) **≥ 5,5 mg/l:** 61 (19,6) **Unbekannt:** 1 (0,3)	**ja:** 304 (97,4) **SPEP und UPEP:** 45 (14,4) **SPEP:** 171 (54,8) **UPEP:** 45 (14,4) **SFLC:** 43 (13,8) **nein:** 8 (2,6)	**Median (Spanne):** 4,0 (2,4; 5,3) **< 3,5 g/dl:** 52 (16,7) **≥ 3,5 g/dl:** 260 (83,3)	**Median (Spanne):** 176,0 (71,0; 831,0)
Kd	154	**Median (Spanne):** 3,25 (1,4; 18,0) **< 3,5 mg/l:** 83 (53,9) **≥ 3,5 und < 5,5 mg/l:** 44 (28,6) **≥ 5,5 mg/l:** 27 (17,5) **Unbekannt:** 0 (0,0)	**ja:** 153 (99,4) **SPEP und UPEP:** 25 (16,2) **SPEP:** 84 (54,5) **UPEP:** 19 (12,3) **SFLC:** 25 (16,2) **nein:** 1 (0,6)	**Median (Spanne):** 4,0 (1,9; 5,2) **< 3,5 g/dl:** 23 (14,9) **≥ 3,5 g/dl:** 131 (85,1)	**Median (Spanne):** 182,0 (90,0; 453,0)

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population.

b: Basierend auf Patienten in der Safety-Population.

CD: Cluster of Differentiation; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunmodulierende Substanzen; ITT: Intention To Treat; ISS: International Staging System; J.: Jahre; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; m: männlich; l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; min: Minute; SFLC: Freie Leichtketten im Serum; SPEP: Serumproteinelektrophorese; UPEP: Urinproteinelektrophorese; w: weiblich.

Quelle:(Amgen 2019c)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zur Nutzenbewertung von KdD wurde die multizentrische, offene und randomisierte Phase III Zulassungsstudie CANDOR herangezogen.

Patientenpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben. Die Patienten mussten einen ECOG Performance Status zwischen 0 und 2 aufweisen. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Grundsätzlich waren die Patientencharakteristika zu Studienbeginn zwischen beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt (Tabelle 4-10). Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Behandlungsarme bzgl. demographischer und potenziell prognostischer Faktoren hinreichend gut balanciert sind.

Intervention und Vergleichstherapie

In der Studie CANDOR wurde KdD mit Kd verglichen.

Im Studienarm KdD erhielten die Studienteilnehmer Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason und Daratumumab in jeweils 28-tägigen Behandlungszyklen. Carfilzomib wurde als 30-minütige intravenöse Infusion an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche über 3 Wochen (Tage 1, 2, 8, 9, 15 und 16), gefolgt von einer 12-tägigen Pause (Tage 17 bis 28), angewendet. Die Initialdosis von 20 mg/m^2 Carfilzomib wurde an Tag 1 und 2 des Zyklus 1 gegeben und nachfolgend ab Tag 8 auf 56 mg/m^2 erhöht. Dexamethason wurde oral oder intravenös mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 sowie mit einer Dosis von 40 mg an Tag 22 angewendet. Patienten > 75 Jahre erhielten eine wöchentliche Dosis von 20 mg Dexamethason. Daratumumab wurde als intravenöse Infusion mit einer Anfangsdosis von 8 mg/kg an den Tagen 1 und 2 und mit einer Dosis von 16 mg/kg an den Tagen 8, 15 und 22 in Zyklus 1 angewendet. Mit einer Dosis von 16 mg/kg wird Daratumumab in Zyklus 2 an den Tagen 1, 8, 15 und 22, in den Zyklen 3 bis 6 an den Tagen 1 und 15 und ab Zyklus 7 an Tag 1 angewendet.

Im Vergleichsstudienarm Kd erhielten die Studienteilnehmer die Therapiekombination aus Carfilzomib und Dexamethason in jeweils 28-tägigen Behandlungszyklen. In Zyklus 1 wurde Carfilzomib intravenös mit einer Initialdosis von 20 mg/m² an den Tagen 1 und 2 angewendet und an den Tagen 8, 9, 15 und 16 wurde die Dosis auf 56 mg/m² erhöht. Ab Zyklus 2 wurde Carfilzomib mit einer Dosis von 56 mg/m² an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 gegeben. Dexamethason wurde oral oder intravenös mit einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 sowie mit einer Dosis von 40 mg an Tag 22 angewendet. Patienten > 75 Jahre erhielten eine wöchentliche Dosis von 20 mg Dexamethason.

Endpunkte

Primärer Endpunkt in der Studie CANDOR war das PFS bewertet durch das IRC. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die ZBnT, das Ansprechen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie die Sicherheitsendpunkte erhoben. Darüber hinaus wurden als explorative Endpunkte Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie die VAS des EQ-5D-5L untersucht.

Datenschnitte

Für die Studie CANDOR wurden, Stand heute, zwei Datenschnitte durchgeführt. Der erste Datenschnitt vom 14.07.2019 erfolgte prädefiniert nach Erreichen einer vorgegebenen Anzahl von Progressionsereignissen und ist der für die primäre Analyse maßgebliche Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt lagen 95 Ereignisse zum Gesamtüberleben vor. Der zweite Datenschnitt vom 15.06.2020 ist ein gemäß Protokollamendment (Protokollamendment 4 vom 17.05.2019 (Amgen 2019a)) prädefinierter Datenschnitt für die Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens; er sollte nach einer Studienlaufzeit von 36 Monaten ab Beginn der Patientenrekrutierung erfolgen. Dieses Protokollamendment sieht eine weitere Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens nach 48 Monaten vor. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach präspezifizierten 230 Ereignissen zum Gesamtüberleben bzw. 58 Monaten ab Beginn der Patientenrekrutierung geplant.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse der Auswertungen zum ersten Datenschnitt berücksichtigt. Für diesen Datenschnitt liegen Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte vor. Um den Reifungsfortschritt der Daten zum Gesamtüberleben darzustellen, werden für die Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum PFS zusätzlich die Ergebnisse der Auswertung des zweiten Datenschnitts herangezogen. Auswertungen des zweiten Datenschnitts zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wurden ad-hoc für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt und sind in Anhang 4-G abgelegt. Im Fall, dass die Ergebnisse beider Datenschnitte sich relevant voneinander unterscheiden, werden die Ergebnisse beider Datenschnitte im Hauptteil des vorliegenden Modul 4 dargestellt und diskutiert. Als relevant werden Unterschiede angesehen, wenn sie zu unterschiedlichen Nutzenaussagen führen (qualitativ oder quantitativ).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmer sind die Studienergebnisse der Studie CANDOR auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen sind die Patientencharakteristika mit den epidemiologischen Daten in Deutschland vergleichbar (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.2.3) (RKI 2019). Zum anderen stammen die Studienteilnehmer überwiegend aus Europa (66,5 %). Darüber hinaus lagen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die sich insbesondere in Bezug auf Deutschland auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

Damit können die Studienergebnisse der Studie CANDOR, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, auf die Zielpopulation in Deutschland übertragen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CANDOR	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CANDOR ist eine multizentrische, offene und randomisierte Phase III Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines computergestützten Interactive Voice Response Systems (IVRS), stratifiziert nach den folgenden Faktoren: Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II, III), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anti-CD38-Antikörper-Vortherapie (ja, nein) und Anzahl der Vortherapien (1, ≥ 2). Die Studienteilnehmer und Prüfärzte waren nicht verblindet. Eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 auf Endpunktebene diskutiert, da das offene Studiendesign die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich beeinflusst. Der Patientenfluss wurde im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene wurden keine

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Hinweise identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial der Studie CANDOR auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**		**Morbidität**			**QoL**	**Sicherheit**
	OS	PFS	ZBnT	Ansprechen[a]	Symptomatik		
CANDOR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Der Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Endpunkte ORR, Tiefe der Remission (≥ CR (sCR + CR) und ≥ VGPR (sCR + CR + VGPR)), DOR und MRD-negative CR-Rate.

CR: komplette Remission; DOR: Dauer der Remission; MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; sCR: stringente komplette Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

In der nachfolgenden Tabelle 4-13 sind die Informationen zur Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen und zu Beobachtungsdauern für die anschließend betrachtenden Endpunkte aufgeführt.

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) für alle betrachteten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KdD	**Kd**
1. Datenschnitt (14.07.2019)		
Behandlungsdauer (in Monaten)		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	308 16,4 [0; 24] 13,0 (6,5)	153 9,4 [0; 23] 10,2 (6,7)
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
OS[a]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 17,2 [0, 24] n.b.	154 17,1 [0+, 22] n.b.

	KdD	**Kd**
PFS (Bewertung durch das IRC)[a]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 16,9 [0+, 23+] n.b.	154 16,3 [0+, 22] n.b.
PFS (Bewertung durch den Sponsor mittels ORCA)[a]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 16,9 [0, 23] –	154 16,4 [0, 22] –
ZBnT		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	Nicht berichtet. Alle Studienteilnehmer sollten über Telefonkontakt zur Erfassung der nachfolgenden Myelomtherapien ca. alle 12 Wochen (± 2 Wochen) nach der letzten Follow-up-Visite nachbeobachtet werden.	
Ansprechen[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 15,7 [0; 23] 12,5 (6,5)	154 10,7 [0, 22] 10,7 (6,3)
EORTC QLQ-C30[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	281 15,9 [1; 23] 13,0 (6,2)	128 10,5 [1; 22] 10,8 (6,4)
EORTC QLQ-MY20[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	278 15,9 [1; 23] 13,0 (6,3)	128 10,5 [1; 22] 10,8 (6,4)
EQ-5D VAS[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	278 15,9 [1; 23] 13,0 (6,3)	127 10,6 [1; 22] 10,8 (6,4)
Sicherheit[c]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	308 16,2 [0; 24] 13,2 (6,1)	153 10,3 [0; 22] 10,7 (6,3)
2. Datenschnitt (15.06.2020)		
Behandlungsdauer (in Monaten)		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	308 18,5 [0; 35] 17,8 (10,9)	153 9,4 [0; 33] 12,8 (10,2)

	KdD	**Kd**
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
OS[d]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 27,3 [0; 34] 22,7 (9,5)	154 26,2 [0; 36] 21,6 (9,7)
PFS (Bewertung durch das IRC)[d]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 27,3 [0; 34] 22,7 (9,5)	154 26,2 [0; 36] 21,6 (9,7)
PFS (Bewertung durch den Sponsor mittels ORCA)[a]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 27,8 [0; 34] –	154 27,0 [0; 33+] –
ZBnT		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	Nicht berichtet.	
Ansprechen[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	312 18,9 [0; 34] 17,4 (11,0)	154 10,7 [0; 32] 13,1 (10,3)
EORTC QLQ-C30[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	281 19,6 [1; 35] 17,9 (10,6)	128 10,8 [1; 33] 13,8 (10,0)
EORTC QLQ-MY20[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	278 19,6 [1; 35] 17,9 (10,7)	128 10,8 [1; 33] 13,8 (10,0)
EQ-5D VAS[b]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	278 19,6 [1; 35] 17,9 (10,7)	127 10,9 [1; 33] 13,9 (10,0)

	KdD	**Kd**
Sicherheit[c]		
N Median [min; max] Mittelwert (SD)	308 19,2 [0; 34] 18,1 (10,5)	153 10,3 [0; 33] 13,4 (9,8)

+ kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

a: Berechnet als Nachbeobachtungszeit.

b: Berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zur dokumentierten Progression oder zur letzten Messung.

c: Die präsentierten Analysen zu unerwünschten Ereignissen beziehen sich auf „treatment emergent" unerwünschte Ereignisse, also auf Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftreten. Die Beobachtungsdauer entspricht somit der Expositionsdauer + 30 Tage bzw. dem Zeitraum von der ersten Dosis bis zur letzten Nachbeobachtung.

d: Berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; IRC: Independent Review Committee; max: Maximum; min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; ORCA: Onyx Response Computational Assessment; PFS: progressionsfreies Überleben; SD: Standardabweichung; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Quelle: (Amgen 2019c, 2020b)

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CANDOR	Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, von Studienabbrechern oder von Lost-to-follow-up-Studienteilnehmern zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CANDOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden die Daten des Endpunktes Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium und kann frei von subjektiven Einflüssen beurteilt werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig zu bewerten ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**OS (Median, Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**OS (Median, Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
1. Datenschnitt (14.07.2019)								
OS	312	59 (18,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	154	36 (23,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,745 [0,491; 1,131]	0,1672
2. Datenschnitt (15.06.2020)								
OS	312	89 (28,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	154	51 (33,1)	33,2 [33,2; n.b]	0,758 [0,536; 1,073]	0,1180

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei noch unreifen Daten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ein positiver Trend für KdD (HR [95 %-KI]: 0,745 [0,491; 1,131]; p = 0,1672) (Tabelle 4-16). Das mediane Gesamtüberleben wird in keinem der beiden Behandlungsarme zum Zeitpunkt der Analyse erreicht. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung liegt zum Zeitpunkt der Auswertung bei ungefähr 17 Monaten in beiden Studienarmen. Der positive Trend des Gesamtüberlebens wird in der Analyse zum zweiten Datenschnitt bestätigt (HR [95 %-KI]: 0,758 [0,536; 1,073]; p = 0,1180). Das mediane Gesamtüberleben ist auch zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts im KdD-Arm noch nicht erreicht und liegt im Kd-Arm bei 33,2 Monaten. Im zweiten Datenschnitt liegt die mediane Dauer der Nachbeobachtung bei ungefähr 27 Monaten im KdD-Arm und 26 Monaten im Kd-Arm.

Die Kaplan-Meier-Kurven für KdD und Kd für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 dargestellt. Bereits nach 12 Monaten zeigt sich unter KdD ein positiver Behandlungseffekt im Sinne einer höheren Überlebensrate gegenüber Kd. Im weiteren Studienverlauf bis zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts und darüber hinaus wird eine kontinuierliche Überlegenheit von KdD im Vergleich zu Kd beobachtet.

Quelle: (Amgen 2019c), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – 1. Datenschnitt

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; OS: Gesamtüberleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; OS: Gesamtüberleben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Zur Unterstützung der Evidenz aus der CANDOR Studie wurde, in Anlehnung an die IQWiG präsentierten Analysen im Addendum der Nutzenbewertung der Dreifachkombinationstherapie von Daratumumab (IQWiG 2018), eine Meta-Analyse durchgeführt. Es wurden Studien zum Vergleich einer innovativen Dreifachkombinationstherapie mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason gegenüber einer Zweifachkombinationstherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason in der Indikation Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben aufgenommen. Aufgrund der noch unreifen und nicht finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie CANDOR wurde die Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt und wird ergänzend zu den Studienergebnissen zum zweiten Datenschnitt dargestellt.

Quelle: (Amgen 2020b; Lentzsch 2017), CANDOR Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Dreifachkombinationstherapie mit Proteasom-Inhibitoren, Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason vs. Zweifachkombinationstherapie mit Proteasom-Inhibitor und Dexamethason

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie CANDOR (KdD vs. Kd) mit denen der Studie CASTOR (DVd vs. Vd) zeigt bei deutlich homogenen Effekten (p-Wert Heterogenitätstest: p = 0,9501; I^2 = 0,00%) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten unter der Dreifachkombination mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination mit einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,764 [0,598; 0,977]).

Vor dem Hintergrund der noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie CANDOR, die zwar einen positiven Trend aber noch keinen signifikanten Unterschied zeigen, ist das Ergebnis der Meta-Analyse mit homogenen Effekten und einem statistisch signifikanten Gesamteffekt geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen der Dreifachkombination KdD für diesen Endpunkt zu unterstützen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung

CANDOR	Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression (bewertet durch ein IRC) oder Tod jeglicher Ursache.
	Definition der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien. Für eine Krankheitsprogression muss mind. eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:
	• Anstieg um ≥ 25 % gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert
	  ○ der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg ≥ 0,5 g/dl) und / oder
	  ○ der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und / oder
	  ○ nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und Urin: des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (FLC)-Werten (absoluter Anstieg > 10 mg/dl)
	  ○ nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum und Urin und ohne messbare Erkrankung über die FLC-Levels: der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Prozentsatz) muss ≥ 10 % sein
	• Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome
	• Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum > 11,5 mg/dl oder 2,75 mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann
	Da die IRC-Bewertungen nach dem ersten Datenschnitt eingestellt wurden, ist das ORCA-bewertete PFS für den zweiten Datenschnitt aussagekräftiger und wird für beide Datenschnitte ergänzend dargestellt.

dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; l: Liter; mind.: mindestens; mg: Milligramm; mmol: Millimol; ORCA: Onyx Response Computational Assessment.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CANDOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Eine Krankheitsprogression war gemäß den IMWG-Kriterien definiert, welche international anerkannt und validiert sind, und wurde durch ein verblindetes, unabhängiges IRC bewertet. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft. Diese umfassten Analysen des PFS basierend auf den Beurteilungen durch den Prüfarzt sowie basierend auf der zentralen Beurteilung mittels eines Computeralgorithmus des Sponsors. Zusätzlich wurde die Robustheit des Ergebnisses in Bezug auf Variation der Auswertungsmethode anhand von Sensitivitätsanalysen gezeigt.

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig zu bewerten ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	KdD			Kd			KdD vs. Kd	
	N[a]	Ereignis (%)	PFS (Median, Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	PFS (Median, Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Primäranalyse – Bewertung durch das IRC[b]								
1. Datenschnitt (14.07.2019)								
PFS	312	110 (35,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	154	68 (44,2)	15,8 [12,1; n.b.]	0,630 [0,464; 0,854]	0,0028
2. Datenschnitt (15.06.2020)								
PFS	312	111 (35,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	154	69 (44,8)	15,8 [12,1; 33,2]	0,629 [0,465; 0,852]	0,0025
Sensitivitätsanalyse – Bewertung durch den Sponsor mittels ORCA[c]								
1. Datenschnitt (14.07.2019)								
PFS	312	112 (35,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	154	74 (48,1)	15,3 [11,1; n.b.]	0,572 [0,425; 0,770]	< 0,0001
2. Datenschnitt (15.06.2020)								
PFS	312	140 (44,9)	28,6 [22,7; n.b.]	154	85 (55,2)	15,2 [11,1; 19,9]	0,590 [0,449; 0,776]	< 0,0001

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population).
b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.
c: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.
HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; ORCA: Onyx Response Computational Assessment; PFS: progressionsfreies Überleben; vs.: versus.
Quelle: (Amgen 2020b)

Die Primäranalyse des PFS (bewertet durch das IRC) zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von KdD vs. Kd (HR [95 %-KI]: 0,630 [0,464; 0,854]; p = 0,0028) (Tabelle 4-19). Dies entspricht einer 37 % igen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes unter KdD gegenüber Kd. Das mediane PFS war im KdD-Arm noch nicht erreicht und lag im Kd-Arm bei 15,8 Monaten. Das PFS (IRC) zeigt in der Analyse zum zweiten Datenschnitt ein HR [95 %-KI]: 0,629 [0,465; 0,852] (p = 0,0025). Dabei ist anzumerken, dass die Aussagekraft der Auswertung des IRC-bewerteten PFS zum zweiten Datenschnitt limitiert ist, da die IRC-Bewertungen nach dem ersten Datenschnitt eingestellt wurden, während die ORCA-Bewertungen fortgeführt wurden.

Die Sensitivitätsanalyse des PFS (bewertet durch den Sponsor mittels ORCA) zeigt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ein ähnliches Bild zur Primäranalyse (HR [95 %-KI]: 0,572 [0,425; 0,770]; p < 0,0001). Zum zweiten Datenschnitt ergab sich, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 27 Monaten in beiden Armen, eine Verbesserung

des medianen ORCA-bewerteten PFS für KdD um 13,4 Monate (28,6 vs. 15,2 Monate) und eine Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 41 % (HR [95 %-KI]: 0,590 [0,449; 0,776]; p < 0,0001).

Die Kaplan-Meier-Kurven für KdD und Kd für den Endpunkt PFS sind in Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9 dargestellt. Der Verlauf der Kurven zu beiden Datenschnitten in der Primär- und Sensitivitätsanalyse zeigt einen früh einsetzenden und sich im Zeitverlauf deutlich verstärkenden Unterschied zugunsten von KdD.

Quelle: (Amgen 2019c), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach IRC) – 1. Datenschnitt

HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; PFS: progressionsfreies Überleben.

Number of Subjects at Risk:

Kd	154	122	100	85	70	58	47	46	40	29	4	1	0
KdD	312	279	236	211	189	177	160	148	138	106	30	6	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach IRC) – 2. Datenschnitt

HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach ORCA) – 1. Datenschnitt

HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (nach ORCA) – 2. Datenschnitt

HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; PFS: progressionsfreies Überleben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von ZBnT

Studie	Operationalisierung
CANDOR	Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der nachfolgenden Myelomtherapie. Patienten, die keine nachfolgende Myelomtherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Information zensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ZBnT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CANDOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt ZBnT definiert den Zeitpunkt, zu dem der behandelnde Arzt nach Krankheitsprogression des Patienten eine nachfolgende Therapie einleitet. Die Notwendigkeit einer Folgetherapie ist anhand standardisierter Kriterien feststellbar. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann daher weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Bericht-

erstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ZBnT als niedrig zu bewerten ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für ZBnT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**ZBnT (Median, Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**ZBnT (Median, Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
ZBnT	312	74 (23,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	154	70 (45,5)	17,3 [13,5; n.b.]	0,412 [0,296; 0,574]	< 0,0001

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Analyse der ZBnT zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von KdD versus Kd (HR [95 %-KI]: 0,412 [0,296; 0,574]; p < 0,0001) (Tabelle 4-22). Patienten im KdD-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Kd-Arm ein um 59 % reduziertes Risiko für die Initiierung einer Folgetherapie. Insgesamt hatten zum Zeitpunkt der Analyse weniger Patienten im KdD-Arm (23,7 %) als im Kd-Arm (45,5 %) bereits eine nachfolgende Therapie erhalten. Die mediane ZBnT liegt im Kd-Arm bei 17,3 Monaten und war im KdD-Arm noch nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven für KdD und Kd für den Endpunkt ZBnT sind in Abbildung 4-10 dargestellt. Der Verlauf der Kurven zeigt einen früh einsetzenden und sich im Zeitverlauf eindeutig verstärkenden Unterschied zugunsten von KdD.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung

CANDOR	Gesamtansprechrate (ORR): Anteil der Patienten, die mindestens eine sCR, CR, VGPR oder PR erreicht haben.
	Tiefe der Remission: Mindestens komplette Remission (≥ CR (sCR + CR)) bzw. mindestens sehr gute partielle Remission (≥ VGPR (sCR + CR + VGPR)).
	Dauer der Remission (DOR): Zeit in Monaten ab der ersten dokumentierten Remission bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache; bei Patienten mit mindestens einer partiellen Remission
	Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission (MRD-negative CR-Rate): Negativer MRD Status (mit einer Sensitivität von 10^{-5}) bei nachgewiesener CR (gemäß der IMWG-Kriterien) nach 12 Monaten (+/- 4 Wochen).
	Die Einschätzung des Ansprechens erfolgte verblindet durch ein IRC basierend auf den IMWG-Kriterien (sCR, CR, VGRP, PR):
	• sCR
	  ○ Negative Immunfixation in Serum und Urin und
	  ○ Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
	  ○ < 5 % Plasmazellen im Knochenmark und
	  ○ normales Verhältnis freier Leichtketten im Serum und
	  ○ Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark
	• CR
	  ○ Negative Immunfixation in Serum und Urin und
	  ○ Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
	  ○ < 5 % Plasmazellen im Knochenmark
	• VGPR
	  ○ M-Protein in Serum und Urin nachweisbar durch Immunfixation, nicht durch Elektrophorese oder
	  ○ ≥ 90 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin auf < 100 mg/24 h
	• PR
	  ○ ≥ 50 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um > 90 % oder auf < 200 mg/24 h im Urin und
	  ○ falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen ≥ 50 %

bzw.: beziehungsweise; CR: komplette Remission; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; mg: Milligramm; MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; ORR: Gesamtansprechrate; PR: partielle Remission; sCR: stringente komplette Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CANDOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Eine Remission wurde durch ein verblindetes, unabhängiges IRC gemäß den international anerkannten und validiert IMWG-Kriterien festgestellt. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden.

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen als niedrig zu bewerten ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd			
	Nª	Ereignis (%)	Nª	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wertᵇ
ORR	312	263 (84,3)	154	115 (74,7)	1,925 [1,184; 3,129]	1,135 [1,025; 1,257]	0,096 [0,017; 0,176]	0,0080

Datenschnitt 14.07.2019.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population).
b: Zweiseitiger p-Wert für OR basierend auf dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test.
ARR: absolute Risikoreduktion; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.
Quelle: (Amgen 2020b)

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts hatten mehr Studienteilnehmer unter KdD (84,3 %) ein objektives Ansprechen erreicht als unter Kd (74,7 %) (Tabelle 4-25). Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung der ORR um 9,6 Prozentpunkte durch KdD gegenüber Kd (RR [95 %-KI]: 1,135 [1,025; 1,257]).

Tabelle 4-26: Deskriptive Ergebnisse für Tiefe der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	KdD		Kd	
	Nª	Ereignis (%)	Nª	Ereignis (%)
Tiefe der Remission: ≥ CR (sCR + CR)	312	89 (28,5)	154	16 (10,4)
Tiefe der Remission: ≥ VGPR (sCR + CR + VGPR)	312	216 (69,2)	154	75 (48,7)

Datenschnitt 14.07.2019
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
CR: komplette Remission; ITT: Intention To Treat; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; sCR: stringente komplette Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission
Quelle: (Amgen 2019c)

Die deskriptive Analyse zur Tiefe der Remission zeigt, dass unter KdD der Anteil der Patienten, die mindestens eine komplette Remission (≥ CR) erreichten, knapp dreimal so groß ist wie unter Kd (KdD: 28,5 %; Kd: 10,4 %). Zudem wurde mindestens eine sehr gute partielle Remission (≥ VGPR) bei 69,2 % der Studienteilnehmer des KdD-Arms und 48,7 % des Kd-Arms erreicht.

Tabelle 4-27: Deskriptive Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	**KdD (N[a] = 312)**	**Kd (N[a] = 154)**
Anzahl der Patienten mit Ansprechen, n (%)	263 (84,3)	115 (74,7)
Patientenstatus, n (%)		
Ereignis	73 (23,4)	46 (29,9)
Krankheitsprogression	58 (18,6)	44 (28,6)
Tod jeglicher Ursache	15 (4,8)	2 (1,3)
Zensiert	190 (60,9)	69 (44,8)
Anzahl der Patienten mit PR, n (%)	47 (15,1)	40 (26,0)
DOR[b] Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.]	16,6 [13,9.; n.b.]

Datenschnitt 14.07.2019
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population).
b: Die Dauer wurde nur für Patienten mit Remission berechnet
DOR: Dauer der Remission; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; PR: Partielles Ansprechen.
Quelle: (Amgen 2019c)

Die Ergebnisse zur DOR, gemessen als Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, sind in Tabelle 4-27 deskriptiv dargestellt. Die Studienteilnehmer mit zumindest einem partiellen Ansprechen wiesen im Kd-Arm eine mediane DOR von 16,6 Monaten auf. Im Vergleich dazu war die mediane DOR im KdD-Arm zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht erreicht.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die MRD-negative CR-Rate bei Patienten mit kompletter Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**		**Kd**		**KdD vs. Kd**			
	N[a]	**Ereignis (%)**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
MRD-negative CR-Rate	312	39 (12,5)	154	2 (1,3)	11,329 [2,703; 47,476]	9,816 [2,402; 40,110]	0,112 [0,071; 0,153]	< 0,0001

Datenschnitt 14.07.2019
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population).
b: Zweiseitiger p-Wert für OR basierend auf dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test.
ARR: absolute Risikoreduktion; CR: komplettes Ansprechen; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; vs.: versus.
Quelle: (Amgen 2020b)

Die Analyse zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zum Endpunkt MRD-negative CR-Rate zeigt, dass unter KdD 12,5 % der Studienteilnehmer eine MRD-negative CR im Vergleich zu 1,3 % unter Kd erreichten (Tabelle 4-28). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung der MRD-negativen CR-Rate um 11,2 Prozentpunkte durch KdD vs. Kd (RR [95 %-KI]: 9,816[2,402; 40,110]; p<0,0001).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 sowie des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CANDOR	EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik bei Krebserkrankungen. Im vorliegenden Dossier werden die acht Symptomskalen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö dargestellt. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jede zu betrachtende Symptomskala gewählt: • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. • Mittlere Änderung in Punktzahl über den gesamten Studienverlauf und zu jedem Beobachtungszeitpunkt verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM. EORTC QLQ-MY20: Fragebogen zur Erhebung der erkrankungsspezifischen Symptomatik beim multiplen Myelom. Im vorliegenden Dossier werden die Symptomskalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung dargestellt. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jede zu betrachtende Symptomskala gewählt: • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. • Mittlere Änderung in Punktzahl über den gesamten Studienverlauf und zu jedem Beobachtungszeitpunkt verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM. EQ-5D VAS: Skala im Wertebereich von 0 bis 100 zur Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für die VAS gewählt: • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. • Mittlere Änderung in Punktzahl über den gesamten Studienverlauf und zu jedem Beobachtungszeitpunkt verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM.
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CANDOR	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Daten zur Symptomatik wurden unverblindet mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 sowie EQ-5D VAS erhoben. Die Auswertung basierte auf der PRO-Analyse-Population. Die PRO-Analyse-Population basierte auf der ITT-Population und beinhaltete alle Studienteilnehmer mit elektronisch erfassten PRO-Daten. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind, gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs (siehe auch Rücklaufquoten). Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da die Studienteilnehmer Kenntnis über die Gruppenzuteilung hatten, kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf einer Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer beruht, nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik wird daher als hoch eingestuft.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen für PRO bezogen auf die Anzahl der zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-31 dargestellt. Die Rücklaufquoten zum zweiten Datenschnitt befinden sich im Anhang 4-G. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, sind die Rücklaufquoten von über 81 % als hoch anzusehen.

Tabelle 4-31: Rücklaufquote für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	**KdD**		**Kd**	
	Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung	**Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)**	**Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung**	**Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)**
EORTC QLQ-C30				
Baseline	312	290 (92,9)	154	139 (90,3)
Baseline + mindestens ein Post-Baseline-Wert	302	280 (92,7)	145	126 (86,9)
Zyklus 2	302	280 (92,7)	145	126 (86,9)
Zyklus 3	295	262 (88,8)	136	124 (91,2)
Zyklus 4	286	258 (90,2)	128	112 (87,5)
Zyklus 5	274	252 (92,0)	115	105 (91,3)
Zyklus 6	264	244 (92,4)	109	96 (88,1)
Zyklus 7	245	223 (91,0)	102	95 (93,1)
Zyklus 8	234	206 (88,0)	97	87 (89,7)
Zyklus 9	225	203 (90,2)	91	79 (86,8)
Zyklus 10	214	198 (92,5)	83	73 (88,0)
Zyklus 11	206	190 (92,2)	78	66 (84,6)
Zyklus 12	200	188 (94,0)	73	65 (89,0)
Zyklus 13	194	175 (90,2)	68	61 (89,7)
Zyklus 14	189	169 (89,4)	65	59 (90,8)
Zyklus 15	180	164 (91,1)	62	53 (85,5)
Zyklus 16	175	161 (92,0)	59	53 (89,8)
Zyklus 17	170	153 (90,0)	57	52 (91,2)
Zyklus 18	154	141 (91,6)	52	49 (94,2)
Zyklus 19	115	105 (91,3)	31	30 (96,8)
Zyklus 20	73	67 (91,8)	16	16 (100,0)
Zyklus 21	46	43 (93,5)	11	11 (100,0)
Zyklus 22	27	25 (92,6)	4	4 (100,0)
Zyklus 23	17	16 (94,1)	2	2 (100,0)
Zyklus 24	11	9 (81,8)	2	2 (100,0)
Zyklus 25	10	9 (90,0)	2	2 (100,0)

Zeitpunkt	KdD		Kd	
	Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
EORTC QLQ-MY20				
Baseline	312	287 (92,0)	154	139 (90,3)
Baseline + mindestens ein Post-Baseline-Wert	302	275 (91,1)	145	123 (84,8)
Zyklus 2	302	275 (91,1)	145	123 (84,8)
Zyklus 3	295	261 (88,5)	136	122 (89,7)
Zyklus 4	286	255 (89,2)	128	112 (87,5)
Zyklus 5	274	249 (90,9)	115	104 (90,4)
Zyklus 6	264	243 (92,0)	109	94 (86,2)
Zyklus 7	245	223 (91,0)	102	94 (92,2)
Zyklus 8	234	206 (88,0)	97	87 (89,7)
Zyklus 9	225	202 (89,8)	91	78 (85,7)
Zyklus 10	214	195 (91,1)	83	73 (88,0)
Zyklus 11	206	188 (91,3)	78	66 (84,6)
Zyklus 12	200	188 (94,0)	73	63 (86,3)
Zyklus 13	194	175 (90,2)	68	61 (89,7)
Zyklus 14	189	169 (89,4)	65	59 (90,8)
Zyklus 15	180	164 (91,1)	62	52 (83,9)
Zyklus 16	175	160 (91,4)	59	53 (89,8)
Zyklus 17	170	153 (90,0)	57	52 (91,2)
Zyklus 18	154	141 (91,6)	52	47 (90,4)
Zyklus 19	115	105 (91,3)	31	30 (96,8)
Zyklus 20	73	67 (91,8)	16	16 (100,0)
Zyklus 21	46	43 (93,5)	11	11 (100,0)
Zyklus 22	27	25 (92,6)	4	4 (100,0)
Zyklus 23	17	16 (94,1)	2	2 (100,0)
Zyklus 24	11	9 (81,8)	2	2 (100,0)
Zyklus 25	10	9 (90,0)	2	2 (100,0)

Zeitpunkt	KdD		Kd	
	Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
EQ-5D VAS				
Baseline	312	287 (92,0)	154	138 (89,6)
Baseline + mindestens ein Post-Baseline-Wert	302	274 (90,7)	145	123 (84,8)
Zyklus 2	302	274 (90,7)	145	123 (84,8)
Zyklus 3	295	261 (88,5)	136	122 (89,7)
Zyklus 4	286	255 (89,2)	128	111 (86,7)
Zyklus 5	274	249 (90,9)	115	103 (89,6)
Zyklus 6	264	243 (92,0)	109	94 (86,2)
Zyklus 7	245	223 (91,0)	102	94 (92,2)
Zyklus 8	234	206 (88,0)	97	86 (88,7)
Zyklus 9	225	202 (89,8)	91	77 (84,6)
Zyklus 10	214	194 (90,7)	83	73 (88,0)
Zyklus 11	206	189 (91,7)	78	66 (84,6)
Zyklus 12	200	188 (94,0)	73	63 (86,3)
Zyklus 13	194	174 (89,7)	68	61 (89,7)
Zyklus 14	189	169 (89,4)	65	58 (89,2)
Zyklus 15	180	163 (90,6)	62	52 (83,9)
Zyklus 16	175	159 (90,9)	59	52 (88,1)
Zyklus 17	170	153 (90,0)	57	52 (91,2)
Zyklus 18	154	140 (90,9)	52	47 (90,4)
Zyklus 19	115	105 (91,3)	31	30 (96,8)
Zyklus 20	73	67 (91,8)	16	16 (100,0)
Zyklus 21	46	43 (93,5)	11	11 (100,0)
Zyklus 22	27	25 (92,6)	4	4 (100,0)
Zyklus 23	17	16 (94,1)	2	2 (100,0)
Zyklus 24	11	9 (81,8)	2	2 (100,0)
Zyklus 25	10	9 (90,0)	2	2 (100,0)

Zeitpunkt	KdD		Kd	
	Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Patienten in Behandlung (n)[a] zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Datenschnitt 14.07.2019. a: Randomisierte Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt am Leben waren und die Therapie fortführten. EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab. Quelle: (Amgen 2020b)				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	KdD (N[a] = 281)		Kd (N[a] = 128)		KdD vs. Kd HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]	
Fatigue	212 (75,4)	2,8 [1,9; 2,9]	91 (71,1)	2,8 [1,9; 2,9]	0,98 [0,77; 1,26]; 0,8738
Übelkeit / Erbrechen	140 (49,8)	12,9 [8,4; 16,1]	45 (35,2)	17,8 [14,0; n.b.]	1,41 [1,01; 1,97]; 0,0419
Schmerz	160 (56,9)	8,4 [5,6; 12,4]	76 (59,4)	4,9 [3,8; 8,4]	0,80 [0,61; 1,06]; 0,1050
Atemnot	180 (64,1)	3,8 [2,8; 5,6]	82 (64,1)	3,7 [2,1; 5,0]	0,86 [0,66; 1,12]; 0,2337
Schlaflosigkeit	169 (60,1)	4,8 [3,7; 7,5]	77 (60,2)	3,8 [2,8; 6,6]	0,86 [0,65; 1,12]; 0,2434
Appetitlosigkeit	156 (55,5)	9,4 [5,6; 12,2]	60 (46,9)	10,6 [4,9; n.b.]	1,06 [0,79; 1,43]; 0,7010
Obstipation	109 (38,8)	19,2 [15,9; n.b.]	43 (33,6)	n.b. [10,0; n.b.]	1,03 [0,72; 1,46]; 0,8770
Diarrhö	146 (52,0)	9,8 [7,5; 12,4]	53 (41,4)	15,2 [9,4; n.b.]	1,19 [0,87; 1,64]; 0,2602
Datenschnitt 14.07.2019. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.					

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methodik.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patient Reported Outcomes; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ergeben sich für Patienten im KdD-Arm für vier Skalen numerische Vorteile und für drei Skalen numerische Nachteile, darunter ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von KdD auf der Skala Übelkeit / Erbrechen (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,01; 1,97]; p = 0,0419). Der Unterschied ist im zweiten Datenschnitt allerdings nicht mehr signifikant (HR [95 %-KI]: 1,31 [0,95; 1,80]; p = 0,0948). Unter Berücksichtigung des mittleren Skalenwertes zu Studienbeginn kann die Symptomatik Übelkeit / Erbrechen der nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden Symptomatik zugeordnet werden. Daraus abgeleitet ist die Größe des Effektes als nur geringfügig und nicht klinisch relevant zu bewerten, berücksichtigt man, dass 75 % der Patienten zu Studienbeginn ohne Symptomatik waren und es sich somit bei der Analyse um die Einschätzung der Verschlechterung einer nicht schweren Symptomatik handelt.

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13, Abbildung 4-14, Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19) zu entnehmen sind.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Fatigue (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – 1. Datenschnitt

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – 2. Datenschnitt

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerz (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[a]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Fatigue	281	31,5 (24,19)	2,6 (0,92)	128	29,1 (23,46)	1,5 (1,51)	1,2 [-2,32; 4,63]; 0,5133	0,1 [-0,14; 0,28]
Übelkeit / Erbrechen	281	3,2 (10,62)	1,1 (0,34)	128	2,1 (7,25)	0,4 (0,73)	0,8 [-0,80; 2,35]; 0,3320	0,1 [-0,09; 0,33]
Schmerz	281	29,6 (28,43)	-5,2 (0,83)	128	25,8 (27,34)	-3,7 (1,74)	-1,5 [-5,26; 2,31]; 0,4441	-0,1 [-0,30; 0,12]
Atemnot	281	12,6 (20,51)	7,8 (1,04)	128	12,5 (20,06)	7,2 (1,75)	0,5 [-3,46; 4,52]; 0,7952	0,0 [-0,18; 0,24]
Schlaflosigkeit	281	19,3 (26,16)	4,2 (1,14)	128	17,7 (27,09)	3,5 (1,90)	0,7 [-3,63; 5,07]; 0,7461	0,0 [-0,17; 0,25]
Appetitlosigkeit	281	11,4 (20,43)	0,6 (0,83)	128	7,3 (19,14)	1,5 (1,43)	-0,9 [-4,11; 2,37]; 0,5999	-0,1 [-0,27; 0,15]
Obstipation	281	11,2 (22,41)	-0,9 (0,84)	128	5,5 (14,36)	-1,7 (1,39)	0,8 [-2,38; 4,02]; 0,6159	0,1 [-0,15; 0,26]
Diarrhö	281	6,2 (15,98)	3,6 (0,79)	128	4,7 (13,05)	4,9 (1,37)	-1,3 [-4,39; 1,81]; 0,4152	-0,1 [-0,30; 0,12]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

In der MMRM-Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf konnte zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts für keine der untersuchten Symptomskalen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Tabelle 4-34: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Fatigue								
Zyklus 2, Tag 1	271	31,6 (24,33)	5,6 (1,12)	119	28,6 (23,13)	0,1 (1,67)	5,4 [1,50; 9,37]; 0,0068	0,3 [0,08; 0,51]
Zyklus 3, Tag 1	254	31,1 (23,90)	3,4 (1,14)	117	28,3 (22,91)	2,6 (1,68)	0,8 [-3,21; 4,75]; 0,7056	0,0 [-0,18; 0,26]
Zyklus 4, Tag 1	249	30,4 (24,18)	2,8 (1,15)	106	28,4 (22,12)	1,9 (1,73)	0,9 [-3,19; 4,96]; 0,6708	0,0 [-0,18; 0,28]
Zyklus 5, Tag 1	245	31,0 (24,21)	2,7 (1,15)	99	28,1 (23,13)	-0,6 (1,77)	3,3 [-0,87; 7,43]; 0,1216	0,2 [-0,05; 0,42]
Zyklus 6, Tag 1	237	30,7 (23,73)	1,8 (1,16)	90	27,3 (22,29)	0,8 (1,83)	1,0 [-3,29; 5,21]; 0,6566	0,1 [-0,19; 0,30]
Zyklus 7, Tag 1	216	30,5 (23,59)	1,8 (1,20)	90	25,1 (19,89)	1,3 (1,83)	0,6 [-3,71; 4,87]; 0,7907	0,0 [-0,21; 0,28]
Zyklus 8, Tag 1	201	30,3 (23,14)	0,0 (1,22)	84	24,6 (19,82)	0,6 (1,87)	-0,6 [-4,93; 3,82]; 0,8038	-0,0 [-0,29; 0,22]
Zyklus 9, Tag 1	197	30,0 (22,86)	-0,5 (1,23)	77	24,4 (20,24)	1,7 (1,92)	-2,2 [-6,69; 2,24]; 0,3290	-0,1 [-0,39; 0,13]
Zyklus 10, Tag 1	193	29,6 (23,47)	-0,1 (1,24)	71	25,7 (20,45)	0,1 (1,97)	-0,2 [-4,74; 4,38]; 0,9375	-0,0 [-0,28; 0,26]
Zyklus 11, Tag 1	185	29,3 (23,03)	0,9 (1,25)	64	24,7 (18,83)	-1,4 (2,03)	2,3 [-2,35; 7,02]; 0,3291	0,1 [-0,15; 0,42]
Zyklus 12, Tag 1	183	28,7 (23,39)	1,0 (1,26)	62	23,3 (19,16)	3,9 (2,06)	-2,9 [-7,60; 1,86]; 0,2342	-0,2 [-0,46; 0,12]
Zyklus 13, Tag 1	171	27,9 (23,29)	1,3 (1,28)	58	23,6 (20,72)	1,1 (2,10)	0,2 [-4,63; 5,04]; 0,9333	0,0 [-0,29; 0,31]
Zyklus 14, Tag 1	167	28,2 (23,16)	1,0 (1,29)	57	24,0 (20,98)	2,0 (2,12)	-1,0 [-5,83; 3,90]; 0,6967	-0,1 [-0,36; 0,24]
Zyklus 15, Tag 1	162	27,5 (22,98)	1,4 (1,30)	52	22,0 (21,16)	0,2 (2,18)	1,2 [-3,81; 6,17]; 0,6428	0,1 [-0,24; 0,38]
Zyklus 16, Tag 1	159	28,2 (23,45)	1,7 (1,31)	52	23,9 (21,82)	3,1 (2,18)	-1,4 [-6,43; 3,57]; 0,5748	-0,1 [-0,40; 0,23]
Zyklus 17, Tag 1	151	27,9 (22,91)	-0,8 (1,33)	52	23,1 (20,03)	1,2 (2,18)	-1,9 [-6,96; 3,08]; 0,4476	-0,1 [-0,43; 0,20]
Zyklus 18, Tag 1	139	28,9 (23,69)	0,3 (1,37)	49	24,7 (21,19)	2,3 (2,23)	-2,0 [-7,10; 3,16]; 0,4513	-0,1 [-0,45; 0,20]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 19, Tag 1	103	28,3 (24,24)	0,6 (1,52)	30	27,0 (24,18)	3,7 (2,68)	-3,1 [-9,14; 2,93]; 0,3128	-0,2 [-0,61; 0,20]
Zyklus 20, Tag 1	66	29,5 (21,66)	2,1 (1,80)	16	27,1 (25,33)	-1,0 (3,48)	3,1 [-4,62; 10,74]; 0,4349	0,2 [-0,34; 0,76]
Zyklus 21, Tag 1	42	28,0 (22,66)	3,3 (2,16)	11	27,3 (29,55)	2,1 (4,11)	1,2 [-7,91; 10,31]; 0,7959	0,1 [-0,58; 0,75]
Zyklus 22, Tag 1	24	25,5 (22,10)	5,0 (2,77)	4	22,2 (27,22)	-9,3 (6,60)	14,3 [0,26; 28,34]; 0,0459	1,0 [-0,07; 2,12]
Zyklus 23, Tag 1	15	21,5 (24,29)	10,6 (3,45)	2	44,4 (15,71)	4,4 (9,25)	6,2 [-13,1; 25,58]; 0,5278	0,4 [-1,04; 1,93]
Zyklus 24, Tag 1	8	27,8 (23,76)	8,4 (4,65)	2	44,4 (15,71)	4,4 (9,25)	4,1 [-16,2; 24,36]; 0,6941	0,3 [-1,28; 1,84]
Zyklus 25, Tag 1	8	27,8 (23,76)	8,4 (4,65)	2	44,4 (15,71)	9,9 (9,25)	-1,5 [-21,8; 18,81]; 0,8860	-0,1 [-1,65; 1,45]
Übelkeit / Erbrechen								
Zyklus 2, Tag 1	271	3,3 (10,79)	1,6 (0,55)	119	2,0 (7,25)	1,6 (0,82)	-0,0 [-1,94; 1,93]; 0,9954	-0,0 [-0,22; 0,21]
Zyklus 3, Tag 1	254	3,0 (10,00)	2,0 (0,56)	117	1,7 (5,95)	2,2 (0,83)	-0,2 [-2,13; 1,80]; 0,8688	-0,0 [-0,24; 0,20]
Zyklus 4, Tag 1	249	2,8 (9,87)	1,6 (0,57)	106	2,4 (7,78)	0,7 (0,86)	0,9 [-1,13; 2,93]; 0,3855	0,1 [-0,13; 0,33]
Zyklus 5, Tag 1	245	2,9 (10,09)	1,8 (0,57)	99	2,5 (8,03)	0,3 (0,90)	1,5 [-0,60; 3,57]; 0,1631	0,2 [-0,07; 0,40]
Zyklus 6, Tag 1	237	2,4 (7,91)	0,7 (0,58)	90	2,2 (7,58)	-1,1 (0,94)	1,8 [-0,37; 3,97]; 0,1037	0,2 [-0,04; 0,44]
Zyklus 7, Tag 1	216	2,1 (7,16)	2,0 (0,61)	90	2,2 (7,58)	-0,1 (0,95)	2,1 [-0,07; 4,34]; 0,0576	0,2 [-0,01; 0,48]
Zyklus 8, Tag 1	201	1,7 (6,46)	1,1 (0,63)	84	2,2 (7,67)	1,0 (0,98)	0,2 [-2,09; 2,47]; 0,8709	0,0 [-0,23; 0,28]
Zyklus 9, Tag 1	197	1,9 (6,89)	0,4 (0,64)	77	1,7 (5,79)	-0,5 (1,02)	0,8 [-1,54; 3,17]; 0,4975	0,1 [-0,17; 0,35]
Zyklus 10, Tag 1	193	1,7 (6,58)	0,1 (0,64)	71	1,9 (6,01)	-0,7 (1,05)	0,8 [-1,59; 3,25]; 0,5026	0,1 [-0,18; 0,36]
Zyklus 11, Tag 1	185	1,8 (6,71)	1,2 (0,66)	64	2,1 (6,30)	1,4 (1,11)	-0,2 [-2,75; 2,30]; 0,8612	-0,0 [-0,31; 0,26]
Zyklus 12, Tag 1	183	1,7 (6,66)	1,0 (0,66)	62	1,9 (6,11)	2,2 (1,13)	-1,2 [-3,78; 1,35]; 0,3522	-0,1 [-0,42; 0,15]
Zyklus 13, Tag 1	171	1,7 (6,43)	0,4 (0,68)	58	2,0 (6,30)	-1,0 (1,17)	1,4 [-1,25; 4,06]; 0,3004	0,2 [-0,14; 0,45]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 14, Tag 1	167	1,8 (6,85)	1,4 (0,69)	57	2,0 (6,35)	-0,3 (1,18)	1,7 [-0,96; 4,42]; 0,2082	0,2 [-0,11; 0,49]
Zyklus 15, Tag 1	162	1,9 (6,95)	1,0 (0,70)	52	1,9 (6,31)	-0,6 (1,23)	1,6 [-1,17; 4,39]; 0,2571	0,2 [-0,13; 0,49]
Zyklus 16, Tag 1	159	1,9 (7,01)	0,5 (0,71)	52	2,2 (6,62)	3,7 (1,24)	-3,1 [-5,90; -0,31]; 0,0295	-0,3 [-0,66; -0,03]
Zyklus 17, Tag 1	151	1,9 (7,08)	1,4 (0,73)	52	2,2 (6,62)	-0,4 (1,24)	1,8 [-1,06; 4,59]; 0,2206	0,2 [-0,12; 0,51]
Zyklus 18, Tag 1	139	2,2 (7,46)	0,8 (0,76)	49	2,4 (6,80)	2,7 (1,28)	-2,0 [-4,89; 0,94]; 0,1832	-0,2 [-0,55; 0,11]
Zyklus 19, Tag 1	103	1,9 (6,31)	1,0 (0,87)	30	2,8 (7,69)	2,3 (1,60)	-1,3 [-4,89; 2,25]; 0,4691	-0,1 [-0,56; 0,26]
Zyklus 20, Tag 1	66	1,8 (6,62)	0,3 (1,08)	16	1,0 (4,17)	2,0 (2,18)	-1,7 [-6,42; 3,10]; 0,4946	-0,2 [-0,73; 0,36]
Zyklus 21, Tag 1	42	2,0 (6,59)	1,6 (1,35)	11	0,0 (0,00)	-0,4 (2,65)	2,0 [-3,82; 7,84]; 0,4993	0,2 [-0,44; 0,89]
Zyklus 22, Tag 1	24	2,8 (8,03)	3,5 (1,77)	4	0,0 (0,00)	-1,3 (4,30)	4,8 [-4,31; 13,92]; 0,3012	0,5 [-0,53; 1,61]
Zyklus 23, Tag 1	15	1,1 (4,30)	1,2 (2,24)	2	0,0 (0,00)	-1,6 (6,13)	2,8 [-9,96; 15,64]; 0,6635	0,3 [-1,17; 1,79]
Zyklus 24, Tag 1	8	2,1 (5,89)	0,4 (3,08)	2	0,0 (0,00)	-1,7 (6,35)	2,2 [-11,7; 16,00]; 0,7595	0,2 [-1,33; 1,78]
Zyklus 25, Tag 1	8	2,1 (5,89)	0,1 (3,18)	2	0,0 (0,00)	-1,8 (6,38)	1,9 [-12,1; 15,88]; 0,7896	0,2 [-1,36; 1,74]
Schmerz								
Zyklus 2, Tag 1	271	29,9 (28,62)	-3,9 (1,16)	119	25,6 (27,77)	-3,0 (1,74)	-0,9 [-4,99; 3,20]; 0,6677	-0,0 [-0,26; 0,17]
Zyklus 3, Tag 1	254	29,4 (28,42)	-6,6 (1,19)	117	25,2 (27,30)	-1,9 (1,74)	-4,6 [-8,77; -0,50]; 0,0279	-0,2 [-0,46; -0,03]
Zyklus 4, Tag 1	249	29,1 (28,65)	-7,4 (1,20)	106	27,2 (27,63)	-4,8 (1,81)	-2,6 [-6,89; 1,61]; 0,2237	-0,1 [-0,37; 0,09]
Zyklus 5, Tag 1	245	29,7 (28,74)	-6,8 (1,21)	99	25,4 (26,87)	-5,4 (1,87)	-1,5 [-5,83; 2,91]; 0,5125	-0,1 [-0,31; 0,16]
Zyklus 6, Tag 1	237	29,0 (28,16)	-6,9 (1,23)	90	25,4 (25,87)	-4,4 (1,96)	-2,5 [-7,03; 2,05]; 0,2831	-0,1 [-0,37; 0,11]
Zyklus 7, Tag 1	216	29,6 (28,48)	-5,9 (1,28)	90	23,0 (24,43)	-7,8 (1,99)	1,9 [-2,77; 6,50]; 0,4293	0,1 [-0,15; 0,35]
Zyklus 8, Tag 1	201	28,9 (28,16)	-5,8 (1,32)	84	22,4 (24,20)	-5,4 (2,05)	-0,5 [-5,25; 4,33]; 0,8499	-0,0 [-0,28; 0,23]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 9, Tag 1	197	28,4 (28,59)	-8,6 (1,34)	77	22,3 (24,27)	-5,5 (2,13)	-3,1 [-8,05; 1,82]; 0,2157	-0,2 [-0,43; 0,10]
Zyklus 10, Tag 1	193	28,2 (27,98)	-6,1 (1,35)	71	22,8 (24,92)	-4,5 (2,19)	-1,6 [-6,62; 3,49]; 0,5433	-0,1 [-0,36; 0,19]
Zyklus 11, Tag 1	185	27,9 (27,49)	-7,8 (1,38)	64	24,2 (25,01)	-4,9 (2,30)	-2,9 [-8,13; 2,39]; 0,2851	-0,2 [-0,44; 0,13]
Zyklus 12, Tag 1	183	27,2 (27,53)	-8,2 (1,40)	62	21,0 (23,36)	-2,6 (2,34)	-5,6 [-11,0; -0,29]; 0,0390	-0,3 [-0,59; -0,01]
Zyklus 13, Tag 1	171	27,1 (27,36)	-5,5 (1,44)	58	18,7 (23,38)	-3,8 (2,43)	-1,7 [-7,24; 3,83]; 0,5462	-0,1 [-0,39; 0,21]
Zyklus 14, Tag 1	167	26,1 (27,29)	-7,1 (1,46)	57	18,7 (23,58)	-2,7 (2,49)	-4,4 [-10,1; 1,23]; 0,1248	-0,2 [-0,54; 0,07]
Zyklus 15, Tag 1	162	25,9 (26,66)	-7,3 (1,48)	52	17,3 (23,33)	-5,6 (2,58)	-1,6 [-7,45; 4,21]; 0,5866	-0,1 [-0,40; 0,23]
Zyklus 16, Tag 1	159	26,1 (27,01)	-5,6 (1,50)	52	19,9 (24,04)	-2,2 (2,59)	-3,4 [-9,23; 2,52]; 0,2629	-0,2 [-0,49; 0,14]
Zyklus 17, Tag 1	151	26,2 (26,77)	-5,8 (1,53)	52	20,2 (23,88)	-4,8 (2,62)	-1,0 [-6,95; 4,95]; 0,7412	-0,1 [-0,37; 0,26]
Zyklus 18, Tag 1	139	27,6 (28,21)	-5,5 (1,59)	49	20,7 (24,18)	-3,5 (2,69)	-2,0 [-8,14; 4,11]; 0,5192	-0,1 [-0,43; 0,22]
Zyklus 19, Tag 1	103	27,0 (28,78)	-6,8 (1,79)	30	20,0 (26,41)	-6,3 (3,26)	-0,5 [-7,82; 6,75]; 0,8862	-0,0 [-0,44; 0,38]
Zyklus 20, Tag 1	66	25,3 (26,83)	-6,0 (2,18)	16	19,8 (28,03)	-5,6 (4,34)	-0,5 [-9,99; 9,06]; 0,9237	-0,0 [-0,57; 0,52]
Zyklus 21, Tag 1	42	25,8 (29,26)	-5,2 (2,70)	11	12,1 (19,85)	-6,7 (5,35)	1,5 [-10,2; 13,25]; 0,8018	0,1 [-0,58; 0,75]
Zyklus 22, Tag 1	24	23,6 (29,45)	-3,0 (3,51)	4	20,8 (31,55)	-11,2 (8,40)	8,2 [-9,63; 26,07]; 0,3665	0,5 [-0,60; 1,53]
Zyklus 23, Tag 1	15	28,9 (28,50)	5,2 (4,45)	2	41,7 (35,36)	-1,6 (12,07)	6,8 [-18,4; 32,02]; 0,5971	0,4 [-1,11; 1,86]
Zyklus 24, Tag 1	8	39,6 (28,08)	0,7 (6,10)	2	41,7 (35,36)	15,8 (13,10)	-15,1 [-43,4; 13,22]; 0,2956	-0,8 [-2,40; 0,83]
Zyklus 25, Tag 1	8	39,6 (28,08)	1,7 (6,57)	2	41,7 (35,36)	-0,5 (13,44)	2,1 [-27,2; 31,47]; 0,8863	0,1 [-1,45; 1,65]
Atemnot								
Zyklus 2, Tag 1	271	12,7 (20,67)	6,6 (1,31)	119	11,5 (19,13)	6,5 (1,97)	0,1 [-4,50; 4,77]; 0,9542	0,0 [-0,21; 0,22]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 3, Tag 1	254	12,7 (20,74)	7,2 (1,34)	117	11,7 (18,73)	8,6 (1,98)	-1,3 [-6,02; 3,37]; 0,5799	-0,1 [-0,28; 0,16]
Zyklus 4, Tag 1	249	12,0 (19,80)	9,6 (1,35)	106	11,0 (17,65)	7,9 (2,05)	1,7 [-3,14; 6,50]; 0,4954	0,1 [-0,15; 0,31]
Zyklus 5, Tag 1	245	13,2 (20,97)	8,8 (1,36)	99	10,8 (17,71)	8,5 (2,11)	0,3 [-4,57; 5,26]; 0,8916	0,0 [-0,22; 0,25]
Zyklus 6, Tag 1	237	12,9 (20,62)	6,9 (1,38)	90	8,9 (16,42)	10,7 (2,17)	-3,8 [-8,81; 1,28]; 0,1436	-0,2 [-0,42; 0,06]
Zyklus 7, Tag 1	216	13,0 (21,00)	6,7 (1,42)	90	10,0 (16,91)	8,0 (2,18)	-1,3 [-6,41; 3,78]; 0,6136	-0,1 [-0,31; 0,18]
Zyklus 8, Tag 1	201	12,9 (20,78)	7,3 (1,45)	84	9,5 (16,82)	8,0 (2,23)	-0,7 [-5,89; 4,54]; 0,7996	-0,0 [-0,29; 0,22]
Zyklus 9, Tag 1	197	11,8 (19,80)	5,4 (1,46)	77	8,7 (16,58)	11,9 (2,30)	-6,5 [-11,9; -1,20]; 0,0164	-0,3 [-0,58; -0,05]
Zyklus 10, Tag 1	193	11,4 (20,04)	6,0 (1,47)	71	8,9 (16,86)	8,9 (2,36)	-2,9 [-8,36; 2,56]; 0,2971	-0,1 [-0,41; 0,13]
Zyklus 11, Tag 1	185	10,8 (19,12)	6,8 (1,49)	64	8,3 (16,80)	6,8 (2,45)	-0,0 [-5,65; 5,60]; 0,9927	-0,0 [-0,29; 0,28]
Zyklus 12, Tag 1	183	11,1 (20,17)	7,6 (1,50)	62	9,1 (17,25)	10,4 (2,48)	-2,8 [-8,48; 2,89]; 0,3348	-0,1 [-0,43; 0,15]
Zyklus 13, Tag 1	171	9,6 (17,52)	6,9 (1,53)	58	9,8 (17,67)	7,8 (2,54)	-0,9 [-6,72; 4,92]; 0,7617	-0,0 [-0,34; 0,25]
Zyklus 14, Tag 1	167	9,4 (17,88)	8,2 (1,55)	57	9,4 (17,54)	8,7 (2,56)	-0,5 [-6,32; 5,40]; 0,8768	-0,0 [-0,32; 0,28]
Zyklus 15, Tag 1	162	9,5 (18,00)	5,7 (1,56)	52	9,0 (17,61)	10,2 (2,65)	-4,5 [-10,5; 1,56]; 0,1467	-0,2 [-0,54; 0,09]
Zyklus 16, Tag 1	159	9,6 (18,12)	8,0 (1,57)	52	9,0 (16,32)	11,5 (2,65)	-3,5 [-9,54; 2,53]; 0,2545	-0,2 [-0,49; 0,14]
Zyklus 17, Tag 1	151	9,9 (18,38)	6,1 (1,60)	52	8,3 (16,00)	12,6 (2,65)	-6,5 [-12,5; -0,42]; 0,0362	-0,3 [-0,65; -0,01]
Zyklus 18, Tag 1	139	9,6 (18,06)	6,5 (1,65)	49	8,2 (14,48)	11,6 (2,71)	-5,0 [-11,2; 1,20]; 0,1138	-0,3 [-0,59; 0,07]
Zyklus 19, Tag 1	103	11,0 (19,46)	8,4 (1,84)	30	8,9 (14,99)	10,5 (3,29)	-2,0 [-9,42; 5,36]; 0,5901	-0,1 [-0,52; 0,30]
Zyklus 20, Tag 1	66	9,6 (15,21)	10,8 (2,20)	16	6,3 (13,44)	9,7 (4,32)	1,2 [-8,32; 10,68]; 0,8075	0,1 [-0,48; 0,61]
Zyklus 21, Tag 1	42	11,1 (15,90)	8,0 (2,68)	11	6,1 (13,48)	5,7 (5,12)	2,3 [-9,00; 13,66]; 0,6864	0,1 [-0,53; 0,80]
Zyklus 22, Tag 1	24	13,9 (16,79)	8,9 (3,46)	4	8,3 (16,67)	-7,9 (8,28)	16,8 [-0,79; 34,38]; 0,0612	1,0 [-0,13; 2,06]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 23, Tag 1	15	13,3 (16,90)	11,3 (4,31)	2	16,7 (23,57)	-12,0 (11,62)	23,3 [-0,97; 47,63]; 0,0598	1,3 [-0,23; 2,89]
Zyklus 24, Tag 1	8	20,8 (17,25)	5,0 (5,84)	2	16,7 (23,57)	4,6 (11,62)	0,4 [-25,1; 25,86]; 0,9772	0,0 [-1,53; 1,57]
Zyklus 25, Tag 1	8	20,8 (17,25)	13,3 (5,84)	2	16,7 (23,57)	4,6 (11,62)	8,7 [-16,8; 34,19]; 0,5031	0,5 [-1,10; 2,05]
Schlaflosigkeit								
Zyklus 2, Tag 1	271	19,9 (26,38)	4,5 (1,42)	119	17,6 (27,39)	1,5 (2,13)	3,1 [-1,97; 8,08]; 0,2334	0,1 [-0,09; 0,35]
Zyklus 3, Tag 1	254	19,7 (26,46)	4,6 (1,45)	117	17,9 (26,46)	6,9 (2,15)	-2,3 [-7,37; 2,80]; 0,3779	-0,1 [-0,32; 0,12]
Zyklus 4, Tag 1	249	19,3 (26,33)	3,8 (1,46)	106	18,2 (27,27)	1,3 (2,22)	2,5 [-2,71; 7,73]; 0,3452	0,1 [-0,12; 0,34]
Zyklus 5, Tag 1	245	19,3 (26,11)	3,6 (1,47)	99	18,5 (27,86)	3,9 (2,28)	-0,4 [-5,68; 4,96]; 0,8949	-0,0 [-0,25; 0,22]
Zyklus 6, Tag 1	237	19,4 (26,54)	1,9 (1,49)	90	18,5 (28,32)	1,0 (2,35)	1,0 [-4,47; 6,44]; 0,7221	0,0 [-0,20; 0,29]
Zyklus 7, Tag 1	216	19,8 (26,91)	0,6 (1,53)	90	17,0 (26,56)	0,2 (2,35)	0,4 [-5,08; 5,94]; 0,8781	0,0 [-0,23; 0,27]
Zyklus 8, Tag 1	201	19,7 (27,34)	0,1 (1,57)	84	17,1 (27,13)	1,3 (2,41)	-1,1 [-6,77; 4,50]; 0,6924	-0,1 [-0,31; 0,20]
Zyklus 9, Tag 1	197	20,0 (27,49)	4,2 (1,58)	77	15,6 (25,70)	3,6 (2,48)	0,6 [-5,16; 6,37]; 0,8361	0,0 [-0,24; 0,29]
Zyklus 10, Tag 1	193	19,7 (27,07)	1,8 (1,59)	71	16,9 (26,35)	-0,6 (2,55)	2,4 [-3,46; 8,32]; 0,4185	0,1 [-0,16; 0,38]
Zyklus 11, Tag 1	185	18,4 (25,75)	3,8 (1,61)	64	16,7 (25,20)	1,7 (2,64)	2,1 [-3,97; 8,17]; 0,4971	0,1 [-0,19; 0,38]
Zyklus 12, Tag 1	183	18,0 (25,13)	4,2 (1,62)	62	15,1 (25,38)	-0,3 (2,67)	4,5 [-1,62; 10,63]; 0,1497	0,2 [-0,08; 0,50]
Zyklus 13, Tag 1	171	18,1 (25,87)	4,3 (1,65)	58	13,2 (22,46)	-1,6 (2,74)	5,8 [-0,46; 12,08]; 0,0694	0,3 [-0,03; 0,57]
Zyklus 14, Tag 1	167	19,0 (26,25)	2,3 (1,67)	57	14,0 (22,67)	5,0 (2,75)	-2,6 [-8,95; 3,67]; 0,4124	-0,1 [-0,42; 0,18]
Zyklus 15, Tag 1	162	18,9 (26,50)	4,1 (1,69)	52	12,8 (23,01)	1,7 (2,85)	2,4 [-4,08; 8,90]; 0,4662	0,1 [-0,20; 0,43]
Zyklus 16, Tag 1	159	19,5 (26,60)	3,9 (1,70)	52	13,5 (23,11)	1,3 (2,85)	2,6 [-3,94; 9,06]; 0,4398	0,1 [-0,19; 0,43]
Zyklus 17, Tag 1	151	19,4 (26,77)	2,4 (1,73)	52	12,8 (23,01)	4,2 (2,85)	-1,8 [-8,30; 4,76]; 0,5951	-0,1 [-0,40; 0,23]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 18, Tag 1	139	21,8 (27,43)	6,6 (1,78)	49	14,3 (23,57)	0,7 (2,91)	5,8 [-0,85; 12,52]; 0,0871	0,3 [-0,05; 0,61]
Zyklus 19, Tag 1	103	19,7 (26,58)	4,0 (1,98)	30	20,0 (27,12)	1,2 (3,52)	2,8 [-5,14; 10,72]; 0,4903	0,1 [-0,27; 0,55]
Zyklus 20, Tag 1	66	18,7 (26,23)	6,5 (2,36)	16	22,9 (33,82)	1,2 (4,62)	5,4 [-4,79; 15,55]; 0,2997	0,3 [-0,27; 0,83]
Zyklus 21, Tag 1	42	23,8 (26,83)	4,4 (2,87)	11	24,2 (36,79)	0,5 (5,48)	3,9 [-8,24; 15,99]; 0,5305	0,2 [-0,46; 0,87]
Zyklus 22, Tag 1	24	20,8 (27,47)	2,1 (3,69)	4	25,0 (31,91)	-5,3 (8,83)	7,4 [-11,4; 26,16]; 0,4405	0,4 [-0,67; 1,46]
Zyklus 23, Tag 1	15	15,6 (21,33)	12,9 (4,61)	2	50,0 (23,57)	12,9 (12,39)	0,0 [-25,9; 25,93]; 0,9996	0,0 [-1,48; 1,48]
Zyklus 24, Tag 1	8	16,7 (25,20)	5,5 (6,23)	2	50,0 (23,57)	12,9 (12,39)	-7,4 [-34,6; 19,81]; 0,5948	-0,4 [-1,94; 1,19]
Zyklus 25, Tag 1	8	16,7 (25,20)	9,7 (6,23)	2	50,0 (23,57)	29,5 (12,39)	-19,9 [-47,1; 7,31]; 0,1519	-1,0 [-2,67; 0,63]
Appetitlosigkeit								
Zyklus 2, Tag 1	271	11,3 (20,36)	5,0 (1,09)	119	6,7 (18,20)	-0,0 (1,64)	5,1 [1,19; 8,91]; 0,0104	0,3 [0,06; 0,50]
Zyklus 3, Tag 1	254	11,2 (20,38)	4,0 (1,12)	117	6,3 (17,47)	4,6 (1,65)	-0,6 [-4,55; 3,27]; 0,7488	-0,0 [-0,25; 0,18]
Zyklus 4, Tag 1	249	10,7 (20,11)	0,0 (1,13)	106	7,2 (18,97)	0,8 (1,71)	-0,8 [-4,82; 3,24]; 0,7012	-0,0 [-0,27; 0,18]
Zyklus 5, Tag 1	245	10,3 (19,84)	1,3 (1,13)	99	7,7 (19,53)	0,8 (1,76)	0,4 [-3,69; 4,54]; 0,8410	0,0 [-0,21; 0,26]
Zyklus 6, Tag 1	237	10,1 (19,18)	-0,6 (1,15)	90	7,0 (17,66)	1,4 (1,83)	-2,0 [-6,19; 2,28]; 0,3663	-0,1 [-0,35; 0,13]
Zyklus 7, Tag 1	216	9,4 (17,58)	1,6 (1,19)	90	5,9 (16,25)	0,6 (1,83)	1,0 [-3,25; 5,31]; 0,6377	0,1 [-0,19; 0,30]
Zyklus 8, Tag 1	201	9,3 (18,01)	1,0 (1,22)	84	5,2 (15,08)	1,7 (1,88)	-0,7 [-5,11; 3,67]; 0,7485	-0,0 [-0,30; 0,21]
Zyklus 9, Tag 1	197	9,3 (17,76)	-0,2 (1,23)	77	4,8 (11,74)	-0,1 (1,94)	-0,1 [-4,57; 4,44]; 0,9767	-0,0 [-0,27; 0,26]
Zyklus 10, Tag 1	193	9,8 (18,66)	-0,9 (1,24)	71	4,2 (11,17)	-0,3 (2,00)	-0,6 [-5,20; 4,03]; 0,8036	-0,0 [-0,31; 0,24]
Zyklus 11, Tag 1	185	9,5 (18,36)	-0,1 (1,26)	64	5,2 (12,20)	-0,8 (2,08)	0,7 [-4,12; 5,43]; 0,7876	0,0 [-0,25; 0,32]
Zyklus 12, Tag 1	183	9,7 (18,76)	0,1 (1,26)	62	4,8 (11,84)	0,7 (2,11)	-0,6 [-5,39; 4,26]; 0,8183	-0,0 [-0,32; 0,25]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 13, Tag 1	171	9,9 (19,10)	-0,9 (1,30)	58	4,6 (11,59)	4,2 (2,16)	-5,1 [-10,0; -0,11]; 0,0451	-0,3 [-0,60; -0,00]
Zyklus 14, Tag 1	167	9,8 (19,12)	0,6 (1,31)	57	4,7 (11,68)	0,3 (2,18)	0,3 [-4,67; 5,30]; 0,9005	0,0 [-0,28; 0,32]
Zyklus 15, Tag 1	162	10,5 (19,47)	-1,2 (1,32)	52	4,5 (11,49)	1,0 (2,26)	-2,2 [-7,34; 2,93]; 0,4002	-0,1 [-0,44; 0,18]
Zyklus 16, Tag 1	159	10,5 (19,54)	1,4 (1,33)	52	5,1 (12,14)	1,9 (2,26)	-0,5 [-5,62; 4,67]; 0,8575	-0,0 [-0,34; 0,28]
Zyklus 17, Tag 1	151	10,4 (19,70)	-0,8 (1,36)	52	5,8 (12,73)	-0,6 (2,26)	-0,1 [-5,28; 5,06]; 0,9665	-0,0 [-0,32; 0,31]
Zyklus 18, Tag 1	139	10,3 (18,76)	-0,5 (1,40)	49	5,4 (12,45)	4,7 (2,31)	-5,2 [-10,5; 0,08]; 0,0536	-0,3 [-0,64; 0,01]
Zyklus 19, Tag 1	103	9,7 (19,04)	-1,1 (1,58)	30	5,6 (12,63)	8,8 (2,84)	-9,9 [-16,2; -3,49]; 0,0024	-0,6 [-1,03; -0,20]
Zyklus 20, Tag 1	66	8,1 (16,60)	1,1 (1,90)	16	2,1 (8,33)	5,9 (3,77)	-4,8 [-13,1; 3,48]; 0,2561	-0,3 [-0,86; 0,24]
Zyklus 21, Tag 1	42	7,1 (15,68)	-0,8 (2,33)	11	0,0 (0,00)	1,2 (4,48)	-2,0 [-11,9; 7,89]; 0,6897	-0,1 [-0,80; 0,53]
Zyklus 22, Tag 1	24	6,9 (16,97)	4,7 (3,02)	4	0,0 (0,00)	0,1 (7,29)	4,6 [-10,8; 20,11]; 0,5564	0,3 [-0,76; 1,37]
Zyklus 23, Tag 1	15	4,4 (11,73)	-2,8 (3,79)	2	0,0 (0,00)	-0,3 (10,24)	-2,5 [-24,0; 18,86]; 0,8157	-0,2 [-1,64; 1,31]
Zyklus 24, Tag 1	8	4,2 (11,79)	2,1 (5,14)	2	0,0 (0,00)	-0,3 (10,24)	2,3 [-20,1; 24,81]; 0,8378	0,1 [-1,41; 1,70]
Zyklus 25, Tag 1	8	4,2 (11,79)	2,1 (5,14)	2	0,0 (0,00)	-0,3 (10,24)	2,3 [-20,1; 24,81]; 0,8378	0,1 [-1,41; 1,70]
Obstipation								
Zyklus 2, Tag 1	271	11,6 (22,72)	1,0 (1,03)	119	5,3 (14,38)	-2,5 (1,55)	3,5 [-0,18; 7,13]; 0,0622	0,2 [-0,01; 0,42]
Zyklus 3, Tag 1	254	11,8 (22,97)	-0,5 (1,05)	117	5,7 (14,71)	-0,4 (1,55)	-0,0 [-3,73; 3,65]; 0,9828	-0,0 [-0,22; 0,22]
Zyklus 4, Tag 1	249	11,8 (22,49)	-3,3 (1,06)	106	5,3 (14,65)	0,6 (1,61)	-3,9 [-7,72; -0,14]; 0,0419	-0,2 [-0,46; -0,01]
Zyklus 5, Tag 1	245	12,1 (23,25)	-1,4 (1,07)	99	5,7 (14,32)	-1,2 (1,65)	-0,2 [-4,08; 3,64]; 0,9108	-0,0 [-0,25; 0,22]
Zyklus 6, Tag 1	237	12,4 (23,30)	-0,0 (1,08)	90	5,2 (13,14)	-0,4 (1,70)	0,3 [-3,62; 4,28]; 0,8710	0,0 [-0,22; 0,26]
Zyklus 7, Tag 1	216	11,6 (22,61)	-2,3 (1,11)	90	3,7 (10,53)	-1,0 (1,70)	-1,3 [-5,26; 2,71]; 0,5307	-0,1 [-0,32; 0,17]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 8, Tag 1	201	10,8 (21,34)	-2,1 (1,13)	84	3,6 (10,37)	-2,2 (1,74)	0,1 [-3,98; 4,17]; 0,9649	0,0 [-0,25; 0,26]
Zyklus 9, Tag 1	197	10,7 (20,60)	-2,2 (1,14)	77	3,5 (10,24)	-2,5 (1,79)	0,4 [-3,81; 4,52]; 0,8671	0,0 [-0,24; 0,29]
Zyklus 10, Tag 1	193	10,2 (20,55)	-1,8 (1,15)	71	3,3 (10,01)	-1,6 (1,83)	-0,1 [-4,39; 4,11]; 0,9479	-0,0 [-0,28; 0,26]
Zyklus 11, Tag 1	185	9,7 (19,70)	-1,2 (1,16)	64	2,6 (9,02)	-2,1 (1,90)	1,0 [-3,42; 5,33]; 0,6683	0,1 [-0,22; 0,35]
Zyklus 12, Tag 1	183	10,2 (20,80)	-2,0 (1,17)	62	2,7 (9,15)	-3,4 (1,92)	1,4 [-2,98; 5,85]; 0,5239	0,1 [-0,20; 0,38]
Zyklus 13, Tag 1	171	9,2 (18,45)	0,0 (1,19)	58	3,4 (10,24)	-2,9 (1,96)	2,9 [-1,60; 7,43]; 0,2054	0,2 [-0,11; 0,49]
Zyklus 14, Tag 1	167	9,4 (18,97)	-2,2 (1,20)	57	3,5 (10,32)	-3,9 (1,98)	1,7 [-2,82; 6,27]; 0,4566	0,1 [-0,19; 0,41]
Zyklus 15, Tag 1	162	9,5 (19,11)	-1,9 (1,21)	52	3,8 (10,75)	-2,2 (2,04)	0,3 [-4,32; 5,00]; 0,8865	0,0 [-0,29; 0,33]
Zyklus 16, Tag 1	159	9,6 (19,25)	-2,3 (1,22)	52	3,8 (10,75)	-3,7 (2,04)	1,4 [-3,28; 6,06]; 0,5595	0,1 [-0,22; 0,40]
Zyklus 17, Tag 1	151	10,2 (19,62)	-0,3 (1,24)	52	3,2 (9,92)	-4,1 (2,04)	3,8 [-0,87; 8,51]; 0,1101	0,3 [-0,06; 0,57]
Zyklus 18, Tag 1	139	10,3 (20,00)	-3,2 (1,28)	49	4,1 (11,04)	-2,0 (2,08)	-1,2 [-5,98; 3,61]; 0,6283	-0,1 [-0,40; 0,25]
Zyklus 19, Tag 1	103	8,7 (19,22)	-2,0 (1,42)	30	6,7 (13,56)	-3,0 (2,51)	1,0 [-4,62; 6,70]; 0,7198	0,1 [-0,33; 0,48]
Zyklus 20, Tag 1	66	8,6 (20,52)	0,5 (1,68)	16	2,1 (8,33)	-3,3 (3,28)	3,9 [-3,37; 11,09]; 0,2951	0,3 [-0,27; 0,83]
Zyklus 21, Tag 1	42	8,7 (19,56)	-1,0 (2,04)	11	3,0 (10,05)	-4,5 (3,88)	3,5 [-5,12; 12,06]; 0,4286	0,3 [-0,41; 0,93]
Zyklus 22, Tag 1	24	8,3 (20,26)	1,2 (2,61)	4	8,3 (16,67)	0,5 (6,24)	0,6 [-12,7; 13,88]; 0,9278	0,0 [-1,01; 1,11]
Zyklus 23, Tag 1	15	0,0 (0,00)	1,8 (3,26)	2	16,7 (23,57)	-9,4 (8,74)	11,2 [-7,07; 29,52]; 0,2292	0,8 [-0,67; 2,36]
Zyklus 24, Tag 1	8	0,0 (0,00)	-0,1 (4,40)	2	16,7 (23,57)	7,3 (8,74)	-7,4 [-26,6; 11,80]; 0,4502	-0,5 [-2,12; 1,04]
Zyklus 25, Tag 1	8	0,0 (0,00)	4,0 (4,40)	2	16,7 (23,57)	7,3 (8,74)	-3,2 [-22,4; 15,96]; 0,7418	-0,2 [-1,79; 1,32]
Diarrhö								
Zyklus 2, Tag 1	271	6,2 (15,81)	1,9 (1,06)	119	4,8 (13,22)	2,5 (1,59)	-0,6 [-4,34; 3,14]; 0,7518	-0,0 [-0,25; 0,18]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 3, Tag 1	254	6,3 (16,36)	1,6 (1,08)	117	4,8 (13,32)	0,7 (1,60)	0,9 [-2,90; 4,68]; 0,6440	0,1 [-0,17; 0,27]
Zyklus 4, Tag 1	249	6,3 (16,14)	0,9 (1,09)	106	5,0 (13,64)	0,5 (1,67)	0,3 [-3,59; 4,22]; 0,8752	0,0 [-0,21; 0,25]
Zyklus 5, Tag 1	245	6,8 (16,78)	2,2 (1,10)	99	5,4 (14,05)	-0,6 (1,71)	2,9 [-1,12; 6,87]; 0,1585	0,2 [-0,07; 0,40]
Zyklus 6, Tag 1	237	6,6 (16,76)	2,5 (1,11)	90	4,8 (13,74)	2,4 (1,78)	0,1 [-4,03; 4,20]; 0,9665	0,0 [-0,24; 0,25]
Zyklus 7, Tag 1	216	6,9 (17,26)	3,5 (1,15)	90	4,8 (13,74)	-0,2 (1,78)	3,7 [-0,49; 7,82]; 0,0842	0,2 [-0,03; 0,46]
Zyklus 8, Tag 1	201	6,5 (17,23)	3,8 (1,19)	84	5,2 (14,16)	2,5 (1,83)	1,2 [-3,02; 5,52]; 0,5663	0,1 [-0,18; 0,33]
Zyklus 9, Tag 1	197	6,3 (16,16)	2,3 (1,20)	77	5,6 (14,71)	3,3 (1,89)	-1,0 [-5,37; 3,40]; 0,6589	-0,1 [-0,32; 0,20]
Zyklus 10, Tag 1	193	6,0 (16,08)	5,9 (1,20)	71	5,6 (14,89)	2,3 (1,95)	3,6 [-0,92; 8,07]; 0,1190	0,2 [-0,06; 0,49]
Zyklus 11, Tag 1	185	6,1 (16,25)	2,2 (1,22)	64	6,8 (15,91)	4,6 (2,03)	-2,5 [-7,11; 2,19]; 0,2992	-0,1 [-0,43; 0,14]
Zyklus 12, Tag 1	183	5,6 (15,58)	1,7 (1,23)	62	5,9 (14,19)	4,4 (2,06)	-2,7 [-7,39; 2,01]; 0,2611	-0,2 [-0,45; 0,13]
Zyklus 13, Tag 1	171	5,7 (15,36)	3,4 (1,26)	58	5,7 (14,15)	0,1 (2,11)	3,3 [-1,48; 8,18]; 0,1738	0,2 [-0,09; 0,50]
Zyklus 14, Tag 1	167	6,4 (16,34)	2,6 (1,27)	57	5,8 (14,26)	1,2 (2,13)	1,4 [-3,51; 6,22]; 0,5856	0,1 [-0,22; 0,38]
Zyklus 15, Tag 1	162	5,3 (15,28)	3,4 (1,29)	52	6,4 (14,82)	0,9 (2,21)	2,5 [-2,49; 7,54]; 0,3233	0,2 [-0,16; 0,47]
Zyklus 16, Tag 1	159	5,9 (16,15)	2,9 (1,30)	52	6,4 (14,82)	5,7 (2,21)	-2,8 [-7,87; 2,18]; 0,2673	-0,2 [-0,49; 0,14]
Zyklus 17, Tag 1	151	4,9 (13,55)	1,0 (1,32)	52	6,4 (14,82)	2,6 (2,21)	-1,7 [-6,70; 3,40]; 0,5217	-0,1 [-0,42; 0,21]
Zyklus 18, Tag 1	139	6,2 (16,82)	6,7 (1,37)	49	5,4 (12,45)	6,6 (2,26)	0,1 [-5,06; 5,32]; 0,9609	0,0 [-0,32; 0,33]
Zyklus 19, Tag 1	103	6,1 (17,31)	0,5 (1,54)	30	8,9 (14,99)	8,2 (2,79)	-7,7 [-13,9; -1,44]; 0,0158	-0,5 [-0,90; -0,08]
Zyklus 20, Tag 1	66	5,6 (19,02)	4,0 (1,87)	16	10,4 (15,96)	1,2 (3,71)	2,9 [-5,26; 11,02]; 0,4881	0,2 [-0,36; 0,74]
Zyklus 21, Tag 1	42	4,8 (17,38)	4,8 (2,29)	11	9,1 (15,57)	0,8 (4,42)	4,1 [-5,71; 13,82]; 0,4158	0,3 [-0,40; 0,94]
Zyklus 22, Tag 1	24	6,9 (21,93)	7,5 (2,98)	4	8,3 (16,67)	8,0 (7,20)	-0,6 [-15,9; 14,69]; 0,9407	-0,0 [-1,10; 1,02]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 23, Tag 1	15	8,9 (26,63)	9,9 (3,74)	2	16,7 (23,57)	31,2 (10,12)	-21,4 [-42,5; -0,21]; 0,0478	-1,4 [-2,97; 0,17]
Zyklus 24, Tag 1	8	16,7 (35,63)	6,1 (5,08)	2	16,7 (23,57)	31,2 (10,12)	-25,2 [-47,4; -2,97]; 0,0263	-1,6 [-3,37; 0,20]
Zyklus 25, Tag 1	8	16,7 (35,63)	6,1 (5,08)	2	16,7 (23,57)	-2,1 (10,12)	8,2 [-14,0; 30,37]; 0,4709	0,5 [-1,06; 2,09]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt (beobachtete Fälle).

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Punktzahl in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Ausgangswert zeigen zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zu keinem der betrachteten Zeitpunkte einen klinisch relevanten Unterschied und bestätigen somit die Ergebnisse aus Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-MY20 für den Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD (N[a] = 278)**		**Kd (N[a] = 133)**		**KdD vs. Kd HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	
Krankheitssymptome	171 (61,5)	2,8 [2,0; 4,7]	74 (55,6)	4,7 [2,8; 14,5]	1,09 [0,83; 1,44]; 0,4985
Nebenwirkungen der Behandlung	91 (32,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	34 (25,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,84; 1,84]; 0,2795

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methodik.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patient Reported Outcomes; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 sind in Tabelle 4-35 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich in keiner der beiden Symptomskalen ein signifikanter Gruppenunterschied.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 dargestellt.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[a]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Krankheitssymptome	278	77,3 (19,58)	5,2 (0,71)	128	78,6 (19,97)	4,4 (1,00)	0,8 [-1,36; 3,05]; 0,4516	0,1 [-0,14; 0,28]
Nebenwirkungen der Behandlung	278	85,8 (13,17)	-2,7 (0,58)	128	88,8 (11,87)	-2,1 (0,82)	-0,6 [-2,44; 1,25]; 0,5249	-0,1 [-0,27; 0,15]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Punktzahl in den Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 gegenüber dem Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zeigen zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede und bestätigen somit die Ergebnisse aus Tabelle 4-35.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für Symptomatik erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 278**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Krankheitssymptome								
Zyklus 2, Tag 1	265	77,7 (19,31)	3,8 (0,82)	118	78,6 (20,36)	5,0 (1,22)	-1,1 [-4,02; 1,73]; 0,4352	-0,1 [-0,30; 0,13]
Zyklus 3, Tag 1	251	77,4 (19,60)	5,6 (0,83)	115	79,3 (20,16)	5,6 (1,23)	0,1 [-2,86; 2,96]; 0,9715	0,0 [-0,22; 0,22]
Zyklus 4, Tag 1	245	78,0 (19,50)	6,5 (0,84)	107	78,4 (20,30)	5,6 (1,26)	0,8 [-2,12; 3,81]; 0,5769	0,1 [-0,16; 0,29]
Zyklus 5, Tag 1	240	77,2 (19,60)	6,3 (0,84)	100	78,2 (20,73)	4,8 (1,29)	1,5 [-1,49; 4,55]; 0,3201	0,1 [-0,12; 0,35]
Zyklus 6, Tag 1	235	77,7 (19,15)	6,3 (0,85)	90	79,2 (19,51)	4,6 (1,33)	1,7 [-1,36; 4,83]; 0,2711	0,1 [-0,11; 0,38]
Zyklus 7, Tag 1	218	77,2 (19,24)	6,7 (0,87)	90	80,1 (18,45)	5,7 (1,33)	1,0 [-2,08; 4,15]; 0,5151	0,1 [-0,16; 0,33]
Zyklus 8, Tag 1	199	77,5 (19,51)	6,3 (0,89)	84	81,0 (17,95)	6,3 (1,36)	-0,0 [-3,19; 3,18]; 0,9989	-0,0 [-0,26; 0,25]
Zyklus 9, Tag 1	194	77,8 (19,00)	7,1 (0,90)	76	81,6 (18,06)	4,6 (1,40)	2,5 [-0,75; 5,77]; 0,1308	0,2 [-0,06; 0,47]
Zyklus 10, Tag 1	190	77,5 (19,93)	6,2 (0,90)	71	81,3 (18,17)	3,6 (1,43)	2,5 [-0,78; 5,86]; 0,1333	0,2 [-0,07; 0,48]
Zyklus 11, Tag 1	183	78,4 (19,29)	6,3 (0,91)	64	80,9 (17,54)	5,4 (1,48)	0,9 [-2,46; 4,35]; 0,5879	0,1 [-0,21; 0,36]
Zyklus 12, Tag 1	181	78,1 (19,87)	6,1 (0,92)	60	82,7 (16,81)	3,6 (1,51)	2,5 [-0,95; 5,97]; 0,1555	0,2 [-0,09; 0,50]
Zyklus 13, Tag 1	171	78,3 (19,48)	4,8 (0,93)	59	82,9 (16,71)	3,4 (1,52)	1,4 [-2,08; 4,91]; 0,4282	0,1 [-0,18; 0,41]
Zyklus 14, Tag 1	167	78,4 (19,81)	5,7 (0,94)	57	83,0 (16,94)	4,5 (1,54)	1,1 [-2,39; 4,67]; 0,5279	0,1 [-0,21; 0,40]
Zyklus 15, Tag 1	163	78,5 (19,90)	5,4 (0,95)	51	83,7 (16,79)	3,2 (1,59)	2,2 [-1,39; 5,88]; 0,2255	0,2 [-0,13; 0,50]
Zyklus 16, Tag 1	157	77,8 (20,13)	6,2 (0,96)	52	83,0 (17,09)	1,5 (1,58)	4,7 [1,07; 8,33]; 0,0111	0,4 [0,08; 0,71]
Zyklus 17, Tag 1	151	77,7 (19,83)	5,8 (0,97)	52	82,6 (17,15)	5,1 (1,58)	0,7 [-2,96; 4,32]; 0,7133	0,1 [-0,26; 0,37]
Zyklus 18, Tag 1	138	77,2 (20,57)	5,8 (1,00)	48	81,8 (16,95)	2,9 (1,63)	2,9 [-0,82; 6,67]; 0,1260	0,3 [-0,08; 0,58]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 278**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 19, Tag 1	102	78,1 (21,08)	4,5 (1,10)	31	80,6 (19,45)	7,2 (1,92)	-2,8 [-7,12; 1,55]; 0,2086	-0,3 [-0,65; 0,15]
Zyklus 20, Tag 1	65	78,8 (18,79)	4,5 (1,31)	16	82,3 (18,84)	6,3 (2,51)	-1,8 [-7,39; 3,72]; 0,5168	-0,2 [-0,72; 0,37]
Zyklus 21, Tag 1	41	78,0 (19,68)	3,3 (1,58)	11	83,8 (20,10)	9,5 (2,97)	-6,2 [-12,8; 0,39]; 0,0650	-0,6 [-1,28; 0,07]
Zyklus 22, Tag 1	24	79,6 (21,34)	2,3 (2,00)	4	73,6 (29,18)	10,4 (4,76)	-8,1 [-18,2; 2,03]; 0,1170	-0,8 [-1,89; 0,28]
Zyklus 23, Tag 1	18	77,5 (21,09)	5,2 (2,30)	2	52,8 (27,50)	10,6 (6,67)	-5,4 [-19,2; 8,44]; 0,4451	-0,5 [-2,00; 0,94]
Zyklus 24, Tag 1	8	71,5 (20,24)	3,5 (3,36)	2	52,8 (27,50)	10,6 (6,67)	-7,1 [-21,7; 7,53]; 0,3412	-0,7 [-2,27; 0,92]
Zyklus 25, Tag 1	8	71,5 (20,24)	-1,4 (3,36)	2	52,8 (27,50)	2,3 (6,67)	-3,6 [-18,3; 11,00]; 0,6265	-0,3 [-1,91; 1,22]
Nebenwirkungen der Behandlung								
Zyklus 2, Tag 1	265	85,8 (13,33)	-2,8 (0,65)	118	88,8 (12,19)	-0,7 (0,96)	-2,1 [-4,36; 0,21]; 0,0748	-0,2 [-0,41; 0,02]
Zyklus 3, Tag 1	251	85,9 (12,82)	-2,5 (0,66)	115	89,1 (11,76)	-0,9 (0,97)	-1,6 [-3,90; 0,72]; 0,1765	-0,2 [-0,37; 0,07]
Zyklus 4, Tag 1	245	86,4 (12,79)	-1,7 (0,66)	107	88,6 (12,38)	-1,6 (0,99)	-0,1 [-2,47; 2,22]; 0,9176	-0,0 [-0,24; 0,22]
Zyklus 5, Tag 1	240	85,7 (13,32)	-2,1 (0,67)	100	88,6 (12,61)	-1,4 (1,01)	-0,7 [-3,08; 1,70]; 0,5709	-0,1 [-0,30; 0,17]
Zyklus 6, Tag 1	235	86,2 (12,34)	-1,9 (0,67)	90	89,8 (10,64)	-2,2 (1,04)	0,4 [-2,07; 2,80]; 0,7689	0,0 [-0,21; 0,28]
Zyklus 7, Tag 1	218	86,1 (12,46)	-2,3 (0,69)	90	89,8 (10,39)	-1,0 (1,04)	-1,4 [-3,82; 1,09]; 0,2758	-0,1 [-0,38; 0,11]
Zyklus 8, Tag 1	199	86,1 (12,82)	-2,3 (0,70)	84	89,6 (10,56)	-1,5 (1,06)	-0,8 [-3,29; 1,71]; 0,5340	-0,1 [-0,34; 0,17]
Zyklus 9, Tag 1	194	86,3 (12,30)	-2,2 (0,71)	76	90,2 (10,32)	-2,7 (1,09)	0,5 [-2,06; 3,05]; 0,7055	0,1 [-0,21; 0,32]
Zyklus 10, Tag 1	190	86,2 (12,73)	-1,3 (0,71)	71	89,7 (10,48)	-1,8 (1,11)	0,5 [-2,07; 3,12]; 0,6913	0,1 [-0,22; 0,33]
Zyklus 11, Tag 1	183	86,8 (11,94)	-2,0 (0,72)	64	89,5 (10,03)	-1,9 (1,15)	-0,1 [-2,73; 2,57]; 0,9529	-0,0 [-0,29; 0,28]
Zyklus 12, Tag 1	181	86,9 (12,35)	-1,7 (0,72)	60	90,8 (9,54)	-2,3 (1,17)	0,6 [-2,11; 3,28]; 0,6684	0,1 [-0,23; 0,35]
Zyklus 13, Tag 1	171	87,2 (11,78)	-2,7 (0,73)	59	90,7 (9,78)	-1,0 (1,18)	-1,7 [-4,40; 1,04]; 0,2252	-0,2 [-0,47; 0,12]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 278**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 14, Tag 1	167	87,1 (11,90)	-2,8 (0,73)	57	90,9 (9,68)	-1,1 (1,19)	-1,7 [-4,48; 1,00]; 0,2141	-0,2 [-0,49; 0,12]
Zyklus 15, Tag 1	163	87,4 (11,99)	-2,1 (0,74)	51	91,4 (10,01)	-2,1 (1,23)	-0,0 [-2,82; 2,81]; 0,9959	-0,0 [-0,32; 0,31]
Zyklus 16, Tag 1	157	87,1 (12,08)	-2,4 (0,75)	52	91,3 (9,85)	-4,3 (1,22)	1,9 [-0,91; 4,72]; 0,1839	0,2 [-0,11; 0,52]
Zyklus 17, Tag 1	151	87,3 (11,92)	-1,6 (0,75)	52	91,1 (9,87)	-2,0 (1,22)	0,5 [-2,34; 3,29]; 0,7408	0,1 [-0,26; 0,37]
Zyklus 18, Tag 1	138	86,9 (12,36)	-2,0 (0,77)	48	91,2 (9,14)	-4,9 (1,25)	2,9 [0,02; 5,81]; 0,0483	0,3 [-0,01; 0,65]
Zyklus 19, Tag 1	102	87,5 (12,52)	-1,9 (0,85)	31	90,0 (10,35)	-2,8 (1,46)	0,8 [-2,46; 4,16]; 0,6160	0,1 [-0,30; 0,50]
Zyklus 20, Tag 1	65	87,4 (10,82)	-3,4 (0,99)	16	90,7 (11,07)	-2,0 (1,89)	-1,5 [-5,65; 2,72]; 0,4934	-0,2 [-0,73; 0,37]
Zyklus 21, Tag 1	41	87,6 (10,53)	-4,8 (1,19)	11	91,9 (11,81)	-2,2 (2,22)	-2,6 [-7,55; 2,32]; 0,2990	-0,3 [-1,01; 0,33]
Zyklus 22, Tag 1	24	89,0 (11,92)	-5,1 (1,50)	4	91,7 (16,67)	0,9 (3,53)	-6,0 [-13,5; 1,51]; 0,1175	-0,8 [-1,88; 0,28]
Zyklus 23, Tag 1	18	88,3 (11,52)	-4,0 (1,71)	2	83,3 (23,57)	-2,2 (4,93)	-1,9 [-12,1; 8,34]; 0,7175	-0,2 [-1,71; 1,21]
Zyklus 24, Tag 1	8	87,5 (10,27)	-5,2 (2,48)	2	83,3 (23,57)	-0,3 (4,93)	-4,9 [-15,7; 5,91]; 0,3738	-0,6 [-2,22; 0,96]
Zyklus 25, Tag 1	8	87,5 (10,27)	-4,3 (2,48)	2	83,3 (23,57)	-7,7 (4,93)	3,4 [-7,39; 14,24]; 0,5347	0,4 [-1,13; 2,01]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt (beobachtete Fälle).

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Punktzahl in den Subskalen des EORTC QLQ-MY20 gegenüber dem Ausgangswert zeigen zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zu keinem der betrachteten Zeitpunkte einen klinisch relevanten Unterschied und bestätigen somit die Ergebnisse aus Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen anhand des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD (N[a] = 278)**		**Kd (N[a] = 132)**		**KdD vs. Kd HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	
Verschlechterung ≥ 10 Punkte EQ-5D VAS	168 (60,4)	6,6 [3,8; 10,3]	87 (65,9)	4,7 [2,8; 7,5]	0,80 [0,61; 1,03]; 0,0738
Verschlechterung ≥ 7 Punkte EQ-5D VAS	191 (68,7)	3,8 [2,8; 6,6]	95 (72,0)	2,8 [1,9; 4,7]	0,79 [0,62; 1,02]; 0,0557

Datenschnitt 14.07.2019

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methodik.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; PRO: Patient Reported Outcomes; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 Punkte und um ≥ 7 Punkte gegenüber dem Studienbeginn mittels EQ-5D VAS ist in Tabelle 4-38 dargestellt. In beiden Analysen trat zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts bei Patienten im KdD-Arm eine Verschlechterung des Gesundheitszustands später auf als bei Patienten unter Kd. Im zweiten Datenschnitt liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von KdD für die Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 0,99]; p = 0,0366).

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-22, Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24) dargestellt. Der Verlauf der Kurven zu beiden Datenschnitten zeigt einen früh einsetzenden und sich im Zeitverlauf verstärkenden Unterschied zugunsten von KdD.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EQ-5D VAS – 1. Datenschnitt

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EQ-5D VAS – 2. Datenschnitt

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für Verschlechterung um ≥ 7 Punkte im EQ-5D VAS
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für die Änderung des Gesundheitszustands erfasst anhand des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[a]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
EQ-5D VAS	278	67,26 (18,88)	0,73 (0,76)	127	72,93 (16,64)	0,13 (1,07)	0,60 [-1,80, 3,01]; 0,6224	0,05 [-0,16; 0,26]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analyse der mittleren Änderung des Wertes auf der EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zeigt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied und bestätigt somit das Ergebnis aus Tabelle 4-38.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für die Änderung des Gesundheitszustands erfasst anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 278**			**Kd** **N[a] = 127**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 2, Tag 1	264	67,6 (19,03)	-1,4 (0,86)	117	73,6 (16,82)	-1,3 (1,27)	-0,2 [-3,19; 2,85]; 0,9117	-0,0 [-0,23; 0,21]
Zyklus 3, Tag 1	251	67,3 (18,73)	0,1 (0,87)	114	74,3 (15,84)	-0,1 (1,28)	0,3 [-2,78; 3,33]; 0,8602	0,0 [-0,20; 0,24]
Zyklus 4, Tag 1	245	67,5 (18,66)	-0,0 (0,87)	105	73,5 (15,63)	0,8 (1,32)	-0,8 [-3,94; 2,29]; 0,6017	-0,1 [-0,29; 0,17]
Zyklus 5, Tag 1	240	67,7 (18,83)	0,6 (0,88)	100	73,7 (16,36)	0,0 (1,34)	0,6 [-2,60; 3,71]; 0,7308	0,0 [-0,19; 0,27]
Zyklus 6, Tag 1	235	67,6 (18,52)	1,4 (0,89)	91	74,5 (16,37)	-0,4 (1,38)	1,9 [-1,37; 5,07]; 0,2597	0,1 [-0,10; 0,38]
Zyklus 7, Tag 1	217	67,5 (18,45)	1,2 (0,91)	90	75,1 (16,50)	-0,1 (1,38)	1,4 [-1,90; 4,60]; 0,4150	0,1 [-0,14; 0,35]
Zyklus 8, Tag 1	199	67,6 (18,59)	1,1 (0,92)	83	75,9 (15,92)	0,8 (1,41)	0,3 [-3,06; 3,58]; 0,8765	0,0 [-0,24; 0,28]
Zyklus 9, Tag 1	194	68,3 (18,04)	1,7 (0,93)	77	76,1 (15,36)	-1,5 (1,44)	3,2 [-0,18; 6,57]; 0,0636	0,2 [-0,02; 0,51]
Zyklus 10, Tag 1	190	68,0 (18,46)	1,2 (0,94)	71	75,5 (15,55)	0,8 (1,47)	0,4 [-3,04; 3,83]; 0,8204	0,0 [-0,24; 0,30]
Zyklus 11, Tag 1	183	69,1 (17,76)	1,0 (0,95)	64	74,8 (15,05)	1,0 (1,52)	0,1 [-3,46; 3,58]; 0,9725	0,0 [-0,28; 0,29]
Zyklus 12, Tag 1	181	69,0 (18,85)	0,3 (0,95)	60	75,8 (14,70)	-0,7 (1,55)	1,0 [-2,53; 4,62]; 0,5649	0,1 [-0,21; 0,38]
Zyklus 13, Tag 1	170	69,3 (18,12)	0,9 (0,97)	59	76,6 (15,22)	0,8 (1,56)	0,1 [-3,46; 3,76]; 0,9357	0,0 [-0,28; 0,31]
Zyklus 14, Tag 1	167	69,3 (18,23)	0,1 (0,97)	56	76,1 (15,39)	-0,1 (1,58)	0,1 [-3,51; 3,80]; 0,9376	0,0 [-0,29; 0,31]
Zyklus 15, Tag 1	162	69,6 (18,63)	0,4 (0,98)	51	75,4 (15,79)	0,8 (1,63)	-0,4 [-4,16; 3,32]; 0,8261	-0,0 [-0,35; 0,28]
Zyklus 16, Tag 1	156	69,7 (18,55)	1,8 (0,99)	51	75,5 (15,45)	-2,5 (1,63)	4,3 [0,57; 8,07]; 0,0241	0,4 [0,04; 0,67]
Zyklus 17, Tag 1	151	69,5 (17,67)	1,8 (1,00)	52	75,3 (15,13)	0,5 (1,62)	1,3 [-2,48; 5,01]; 0,5088	0,1 [-0,21; 0,42]
Zyklus 18, Tag 1	137	68,2 (18,20)	1,8 (1,03)	48	75,8 (14,27)	-0,3 (1,67)	2,0 [-1,82; 5,87]; 0,3017	0,2 [-0,16; 0,50]
Zyklus 19, Tag 1	102	70,0 (18,55)	2,4 (1,13)	31	73,6 (16,00)	0,3 (1,94)	2,1 [-2,28; 6,55]; 0,3429	0,2 [-0,21; 0,59]

Zeitpunkt	KdD Na = 278			Kd Na = 127			KdD vs. Kd	
	Nb	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	Nb	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Zyklus 20, Tag 1	65	70,8 (17,35)	-0,5 (1,32)	16	77,1 (14,39)	0,5 (2,53)	-1,0 [-6,58; 4,61]; 0,7299	-0,1 [-0,64; 0,45]
Zyklus 21, Tag 1	41	70,4 (17,02)	1,5 (1,59)	11	78,1 (15,41)	2,3 (2,97)	-0,8 [-7,42; 5,81]; 0,8116	-0,1 [-0,74; 0,59]
Zyklus 22, Tag 1	24	70,7 (17,39)	0,4 (2,00)	4	78,3 (19,19)	7,6 (4,74)	-7,2 [-17,3; 2,85]; 0,1595	-0,7 [-1,80; 0,36]
Zyklus 23, Tag 1	18	68,2 (16,38)	0,7 (2,30)	2	62,0 (2,83)	7,1 (6,62)	-6,3 [-20,1; 7,40]; 0,3656	-0,6 [-2,10; 0,85]
Zyklus 24, Tag 1	8	63,1 (20,31)	-5,7 (3,34)	2	62,0 (2,83)	4,1 (6,62)	-9,8 [-24,3; 4,77]; 0,1880	-0,9 [-2,57; 0,70]
Zyklus 25, Tag 1	8	63,1 (20,31)	0,9 (3,34)	2	62,0 (2,83)	6,1 (6,62)	-5,1 [-19,7; 9,40]; 0,4882	-0,5 [-2,07; 1,08]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt (beobachtete Fälle).

EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert zeigt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zu keinem der betrachteten Zeitpunkte einen klinische relevanten Unterschied und bestätigt somit die Ergebnisse aus Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20

Studie	Operationalisierung
CANDOR	EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik bei Krebserkrankungen. Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtskala Globaler Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität sowie die fünf Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion dargestellt. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jede zu betrachtende Symptomskala gewählt: • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. • Mittlere Änderung in Punktzahl über den gesamten Studienverlauf und zu jedem Beobachtungszeitpunkt verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM. EORTC QLQ-MY20: Fragebogen zur Erhebung der erkrankungsspezifischen Symptomatik beim multiplen Myelom. Im vorliegenden Dossier werden die Funktionsskalen Körperbild und Zukunftsperspektive dargestellt. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jede zu betrachtende Symptomskala gewählt: • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. • Mittlere Änderung in Punktzahl über den gesamten Studienverlauf und zu jedem Beobachtungszeitpunkt verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM.
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CANDOR	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unverblindet mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 erhoben. Die Auswertung basierte auf der PRO-Analyse-Population. Die PRO-Analyse-Population basierte auf der ITT-Population und beinhaltet alle Studienteilnehmer mit elektronisch erfassten PRO-Daten. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind, gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs (siehe auch Rücklaufquoten). Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfärzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ergebnisse, die auf der Selbsteinschätzung der Patienten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch einzuschätzen ist.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen zu PRO bezogen auf die Anzahl der zum Erfassungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten sind in Tabelle 4-31 im Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, sind die Rücklaufquoten von über 81 % als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD (N[a] = 281)**		**Kd (N[a] = 128)**		**KdD vs. Kd HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	
Gesamtgesundheits-zustand / -Lebens-qualität	161 (57,3)	6,5 [4,7; 10,9]	75 (58,6)	4,0 [2,8; 7,5]	0,83 [0,63; 1,09]; 0,1555
Physische Funktion	171 (60,9)	6,2 [4,7; 9,6]	77 (60,2)	4,7 [3,1; 5,8]	0,88 [0,67; 1,16]; 0,3514
Rollenfunktion	210 (74,7)	2,8 [1,9; 3,8]	91 (71,1)	2,8 [1,9; 3,8]	0,95 [0,74; 1,22]; 0,6616
Emotionale Funktion	150 (53,4)	8,7 [6,6; 14,5]	56 (43,8)	10,8 [6,6; n.b.]	1,09 [0,80; 1,49]; 0,5585
Kognitive Funktion	188 (66,9)	5,2 [3,8; 7,5]	77 (60,2)	4,7 [2,9; 7,5]	0,95 [0,73; 1,24]; 0,7236
Soziale Funktion	181 (64,4)	3,8 [2,8; 4,7]	93 (72,7)	2,8 [1,9; 4,0]	0,77 [0,60; 0,99]; 0,0318

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methodik.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patient Reported Outcomes; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Ergebnisse der Analysen zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Studienbeginn auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-43 dargestellt. Es zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes ein statistisch signifikanter Vorteil für KdD auf der Skala Soziale Funktion. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde unter KdD um einen Monat verlängert (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99]; p = 0,0318). Zudem traten bei Patienten im KdD-Arm eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in vier Skalen jeweils später und in einer Skala früher auf. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant.

Die Ergebnisse werden durch den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-25, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27, Abbildung 4-28, Abbildung 4-29 und Abbildung 4-30) zu entnehmen sind.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtgesundheitszustand / Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für Physische Funktion (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[a]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Gesamtgesundheits-zustand / -Lebens-qualität	281	61,9 (20,12)	2,1 (0,65)	128	66,9 (17,73)	1,3 (1,37)	0,8 [-2,14, 3,80]; 0,5847	0,1 [-0,14; 0,28]
Physische Funktion	281	76,8 (21,73)	-1,7 (0,75)	128	82,2 (17,19)	-2,2 (1,21)	0,5 [-2,33, 3,29]; 0,7387	0,0 [-0,17; 0,25]
Rollenfunktion	281	75,3 (27,43)	-3,8 (1,06)	128	78,3 (27,15)	-6,3 (1,75)	2,5 [-1,53, 6,52]; 0,2240	0,1 [-0,07; 0,34]
Emotionale Funktion	281	81,3 (19,64)	0,9 (0,73)	128	82,1 (16,67)	0,6 (1,52)	0,3 [-3,12, 3,64]; 0,8765	0,0 [-0,19; 0,23]
Kognitive Funktion	281	85,8 (17,81)	-3,0 (0,80)	128	87,6 (17,15)	-2,3 (1,31)	-0,7 [-3,78, 2,29]; 0,6282	-0,1 [-0,26; 0,16]
Soziale Funktion	281	77,9 (26,83)	-3,3 (0,86)	128	83,2 (23,71)	-5,2 (1,80)	2,0 [-1,93, 5,89]; 0,3204	0,1 [-0,09; 0,33]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

In der MMRM-Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf kann zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität								
Zyklus 2, Tag 1	271	61,7 (20,12)	-2,7 (0,94)	119	67,1 (18,05)	-2,3 (1,40)	-0,4 [-3,71; 2,90]; 0,8105	-0,0 [-0,24; 0,19]
Zyklus 3, Tag 1	254	62,6 (19,77)	-1,3 (0,96)	117	67,7 (17,68)	-0,3 (1,41)	-1,0 [-4,33; 2,36]; 0,5625	-0,1 [-0,28; 0,15]
Zyklus 4, Tag 1	249	62,4 (20,19)	-1,2 (0,97)	106	67,6 (17,79)	0,8 (1,46)	-2,0 [-5,49; 1,40]; 0,2443	-0,1 [-0,36; 0,09]
Zyklus 5, Tag 1	245	62,7 (20,08)	0,0 (0,98)	99	68,5 (18,27)	0,7 (1,52)	-0,7 [-4,21; 2,87]; 0,7107	-0,0 [-0,28; 0,19]
Zyklus 6, Tag 1	237	62,9 (19,86)	1,6 (0,99)	90	68,3 (17,98)	1,0 (1,59)	0,6 [-3,08; 4,29]; 0,7468	0,0 [-0,20; 0,28]
Zyklus 7, Tag 1	216	63,0 (20,07)	1,2 (1,03)	90	70,3 (17,22)	2,1 (1,61)	-0,9 [-4,66; 2,85]; 0,6362	-0,1 [-0,31; 0,19]
Zyklus 8, Tag 1	201	62,8 (19,81)	1,9 (1,07)	84	71,3 (16,28)	2,5 (1,66)	-0,6 [-4,44; 3,33]; 0,7778	-0,0 [-0,29; 0,22]
Zyklus 9, Tag 1	197	63,8 (20,03)	2,6 (1,08)	77	71,4 (16,41)	-2,0 (1,73)	4,6 [0,59; 8,60]; 0,0245	0,3 [0,04; 0,57]
Zyklus 10, Tag 1	193	64,0 (19,65)	2,7 (1,10)	71	70,3 (16,77)	1,1 (1,78)	1,6 [-2,46; 5,75]; 0,4315	0,1 [-0,16; 0,38]
Zyklus 11, Tag 1	185	63,9 (19,20)	3,2 (1,12)	64	69,8 (16,16)	0,3 (1,87)	3,0 [-1,31; 7,24]; 0,1739	0,2 [-0,09; 0,48]
Zyklus 12, Tag 1	183	64,6 (19,89)	2,0 (1,13)	62	71,1 (16,65)	-1,7 (1,91)	3,7 [-0,64; 8,05]; 0,0948	0,2 [-0,05; 0,53]
Zyklus 13, Tag 1	171	64,2 (19,46)	1,6 (1,16)	58	71,8 (16,80)	1,1 (1,97)	0,6 [-3,91; 5,08]; 0,7979	0,0 [-0,26; 0,34]
Zyklus 14, Tag 1	167	64,6 (19,03)	0,8 (1,18)	57	71,5 (16,74)	1,0 (2,01)	-0,1 [-4,72; 4,43]; 0,9501	-0,0 [-0,31; 0,29]
Zyklus 15, Tag 1	162	64,4 (19,33)	2,7 (1,20)	52	71,6 (16,77)	1,2 (2,09)	1,5 [-3,27; 6,18]; 0,5464	0,1 [-0,22; 0,41]
Zyklus 16, Tag 1	159	64,0 (19,38)	1,6 (1,21)	52	72,0 (17,15)	1,3 (2,10)	0,3 [-4,41; 5,10]; 0,8874	0,0 [-0,29; 0,34]
Zyklus 17, Tag 1	151	64,6 (19,03)	4,7 (1,24)	52	72,0 (17,31)	2,7 (2,12)	2,0 [-2,78; 6,85]; 0,4071	0,1 [-0,18; 0,45]
Zyklus 18, Tag 1	139	63,4 (18,81)	2,0 (1,29)	49	72,4 (16,51)	-2,3 (2,18)	4,3 [-0,66; 9,27]; 0,0889	0,3 [-0,04; 0,61]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 19, Tag 1	103	65,4 (18,95)	3,3 (1,46)	30	72,8 (18,17)	-1,1 (2,66)	4,4 [-1,59; 10,32]; 0,1511	0,3 [-0,11; 0,70]
Zyklus 20, Tag 1	66	63,9 (17,98)	1,2 (1,79)	16	76,6 (17,80)	0,1 (3,58)	1,1 [-6,73; 8,95]; 0,7806	0,1 [-0,47; 0,62]
Zyklus 21, Tag 1	42	64,7 (18,84)	3,4 (2,22)	11	81,1 (17,12)	-1,9 (4,40)	5,4 [-4,30; 15,02]; 0,2764	0,4 [-0,30; 1,03]
Zyklus 22, Tag 1	24	65,3 (17,83)	3,9 (2,90)	4	79,2 (25,00)	-1,2 (6,97)	5,1 [-9,71; 19,87]; 0,5010	0,3 [-0,72; 1,41]
Zyklus 23, Tag 1	15	67,8 (16,63)	5,6 (3,67)	2	58,3 (11,79)	5,4 (9,99)	0,2 [-20,7; 21,02]; 0,9881	0,0 [-1,46; 1,49]
Zyklus 24, Tag 1	8	61,5 (15,39)	7,2 (5,03)	2	58,3 (11,79)	10,9 (10,70)	-3,7 [-26,9; 19,45]; 0,7528	-0,2 [-1,79; 1,32]
Zyklus 25, Tag 1	8	61,5 (15,39)	2,6 (5,36)	2	58,3 (11,79)	11,6 (10,89)	-9,0 [-32,8; 14,80]; 0,4586	-0,5 [-2,11; 1,04]
Physische Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	271	76,6 (21,98)	-2,3 (0,88)	119	82,7 (17,17)	-0,1 (1,31)	-2,2 [-5,31; 0,91]; 0,1662	-0,2 [-0,37; 0,06]
Zyklus 3, Tag 1	254	77,7 (21,00)	-2,4 (0,90)	117	82,7 (16,31)	-2,9 (1,32)	0,5 [-2,63; 3,65]; 0,7489	0,0 [-0,18; 0,25]
Zyklus 4, Tag 1	249	77,8 (21,41)	-1,9 (0,90)	106	83,0 (16,67)	0,0 (1,36)	-1,9 [-5,10; 1,31]; 0,2460	-0,1 [-0,36; 0,09]
Zyklus 5, Tag 1	245	77,6 (21,26)	-1,0 (0,91)	99	83,7 (17,15)	-0,8 (1,39)	-0,2 [-3,46; 3,05]; 0,9002	-0,0 [-0,25; 0,22]
Zyklus 6, Tag 1	237	77,8 (21,10)	-0,7 (0,91)	90	83,6 (16,37)	-1,1 (1,42)	0,4 [-2,94; 3,71]; 0,8208	0,0 [-0,22; 0,27]
Zyklus 7, Tag 1	216	78,1 (21,18)	-0,8 (0,93)	90	85,0 (15,13)	-1,8 (1,42)	1,0 [-2,40; 4,30]; 0,5773	0,1 [-0,18; 0,32]
Zyklus 8, Tag 1	201	78,1 (21,00)	-0,7 (0,95)	84	85,5 (14,38)	-0,2 (1,45)	-0,5 [-3,94; 2,88]; 0,7614	-0,0 [-0,29; 0,22]
Zyklus 9, Tag 1	197	78,4 (21,21)	1,3 (0,96)	77	85,7 (14,17)	-1,3 (1,48)	2,6 [-0,86; 6,08]; 0,1406	0,2 [-0,07; 0,46]
Zyklus 10, Tag 1	193	78,6 (20,82)	0,4 (0,96)	71	85,1 (14,32)	-1,0 (1,52)	1,4 [-2,10; 4,96]; 0,4265	0,1 [-0,16; 0,38]
Zyklus 11, Tag 1	185	79,0 (20,82)	0,2 (0,97)	64	85,5 (13,42)	-0,7 (1,56)	1,0 [-2,67; 4,57]; 0,6065	0,1 [-0,21; 0,36]
Zyklus 12, Tag 1	183	79,0 (21,06)	-0,3 (0,98)	62	86,6 (13,14)	-1,4 (1,58)	1,1 [-2,55; 4,74]; 0,5568	0,1 [-0,20; 0,37]
Zyklus 13, Tag 1	171	80,2 (20,22)	-0,5 (0,99)	58	86,3 (14,69)	0,1 (1,61)	-0,6 [-4,30; 3,14]; 0,7611	-0,0 [-0,34; 0,25]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 14, Tag 1	167	80,2 (20,22)	-1,2 (1,00)	57	86,5 (14,72)	-2,6 (1,62)	1,4 [-2,36; 5,12]; 0,4698	0,1 [-0,19; 0,41]
Zyklus 15, Tag 1	162	79,9 (21,29)	-0,5 (1,01)	52	87,1 (14,96)	-1,6 (1,67)	1,1 [-2,72; 4,93]; 0,5717	0,1 [-0,23; 0,40]
Zyklus 16, Tag 1	159	79,3 (21,33)	-1,2 (1,01)	52	85,5 (14,98)	-2,0 (1,67)	0,8 [-3,07; 4,59]; 0,6978	0,1 [-0,25; 0,37]
Zyklus 17, Tag 1	151	80,0 (20,98)	-0,4 (1,03)	52	86,7 (13,66)	-1,5 (1,67)	1,1 [-2,77; 4,92]; 0,5825	0,1 [-0,23; 0,40]
Zyklus 18, Tag 1	139	79,1 (21,49)	-1,4 (1,05)	49	85,3 (14,91)	-4,1 (1,70)	2,7 [-1,18; 6,67]; 0,1706	0,2 [-0,10; 0,55]
Zyklus 19, Tag 1	103	79,1 (20,69)	-0,7 (1,15)	30	84,2 (17,02)	-2,2 (2,01)	1,5 [-3,01; 6,09]; 0,5069	0,1 [-0,27; 0,54]
Zyklus 20, Tag 1	66	78,8 (22,06)	-2,2 (1,35)	16	85,8 (13,96)	-2,7 (2,57)	0,5 [-5,19; 6,22]; 0,8598	0,0 [-0,50; 0,59]
Zyklus 21, Tag 1	42	77,1 (24,42)	-3,8 (1,61)	11	87,3 (14,44)	-2,5 (3,02)	-1,3 [-8,01; 5,43]; 0,7062	-0,1 [-0,79; 0,54]
Zyklus 22, Tag 1	24	79,2 (22,95)	-4,7 (2,04)	4	85,0 (17,53)	0,7 (4,81)	-5,5 [-15,7; 4,79]; 0,2962	-0,5 [-1,60; 0,54]
Zyklus 23, Tag 1	15	81,8 (23,57)	-4,2 (2,52)	2	73,3 (18,86)	-9,6 (6,72)	5,4 [-8,67; 19,47]; 0,4518	0,5 [-0,96; 2,01]
Zyklus 24, Tag 1	8	75,8 (19,50)	-4,1 (3,39)	2	73,3 (18,86)	-6,3 (6,72)	2,3 [-12,5; 17,00]; 0,7647	0,2 [-1,34; 1,77]
Zyklus 25, Tag 1	8	75,8 (19,50)	-7,4 (3,39)	2	73,3 (18,86)	-6,3 (6,72)	-1,1 [-15,8; 13,67]; 0,8857	-0,1 [-1,65; 1,45]
Rollenfunktion								
Zyklus 2, Tag 1	271	75,4 (27,55)	-5,1 (1,30)	119	79,3 (26,57)	-1,1 (1,94)	-4,0 [-8,56; 0,59]; 0,0878	-0,2 [-0,40; 0,03]
Zyklus 3, Tag 1	254	76,1 (26,64)	-5,2 (1,32)	117	79,3 (25,39)	-6,9 (1,95)	1,8 [-2,87; 6,38]; 0,4565	0,1 [-0,14; 0,30]
Zyklus 4, Tag 1	249	76,2 (27,09)	-3,9 (1,33)	106	79,4 (25,26)	-2,1 (2,01)	-1,8 [-6,54; 2,94]; 0,4556	-0,1 [-0,31; 0,14]
Zyklus 5, Tag 1	245	76,4 (26,51)	-4,2 (1,34)	99	80,0 (24,86)	-3,8 (2,06)	-0,4 [-5,18; 4,46]; 0,8837	-0,0 [-0,25; 0,22]
Zyklus 6, Tag 1	237	76,9 (26,18)	-4,3 (1,35)	90	79,8 (25,29)	-3,6 (2,12)	-0,7 [-5,60; 4,28]; 0,7921	-0,0 [-0,27; 0,21]
Zyklus 7, Tag 1	216	77,0 (26,63)	-0,7 (1,39)	90	82,6 (22,33)	-4,6 (2,13)	3,8 [-1,15; 8,82]; 0,1316	0,2 [-0,06; 0,43]
Zyklus 8, Tag 1	201	76,6 (26,36)	-1,1 (1,42)	84	82,9 (22,10)	-2,5 (2,17)	1,3 [-3,75; 6,43]; 0,6057	0,1 [-0,19; 0,32]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 9, Tag 1	197	77,3 (25,90)	-0,9 (1,43)	77	82,0 (22,74)	-4,4 (2,23)	3,5 [-1,67; 8,73]; 0,1827	0,2 [-0,09; 0,44]
Zyklus 10, Tag 1	193	77,3 (25,76)	-1,5 (1,44)	71	81,0 (22,94)	-3,7 (2,29)	2,2 [-3,11; 7,50]; 0,4170	0,1 [-0,16; 0,38]
Zyklus 11, Tag 1	185	77,7 (25,93)	-1,7 (1,46)	64	81,8 (22,56)	-1,0 (2,37)	-0,8 [-6,24; 4,67]; 0,7781	-0,0 [-0,32; 0,24]
Zyklus 12, Tag 1	183	78,1 (26,07)	-1,4 (1,46)	62	83,1 (22,28)	-6,5 (2,40)	5,1 [-0,43; 10,58]; 0,0706	0,3 [-0,03; 0,55]
Zyklus 13, Tag 1	171	79,5 (25,50)	-4,2 (1,49)	58	83,3 (22,73)	-3,3 (2,45)	-0,9 [-6,49; 4,77]; 0,7641	-0,0 [-0,34; 0,25]
Zyklus 14, Tag 1	167	78,8 (25,90)	-3,2 (1,50)	57	82,5 (22,80)	-6,8 (2,47)	3,7 [-2,01; 9,32]; 0,2055	0,2 [-0,11; 0,49]
Zyklus 15, Tag 1	162	79,0 (26,24)	-3,9 (1,52)	52	83,7 (22,98)	-4,9 (2,54)	1,0 [-4,83; 6,79]; 0,7411	0,1 [-0,26; 0,36]
Zyklus 16, Tag 1	159	78,5 (26,28)	-4,2 (1,53)	52	81,4 (23,49)	-6,7 (2,54)	2,4 [-3,40; 8,24]; 0,4149	0,1 [-0,19; 0,44]
Zyklus 17, Tag 1	151	79,1 (26,12)	-1,7 (1,55)	52	83,3 (22,63)	-4,7 (2,54)	3,0 [-2,81; 8,88]; 0,3082	0,2 [-0,16; 0,48]
Zyklus 18, Tag 1	139	77,7 (26,58)	-2,8 (1,59)	49	82,7 (22,04)	-9,3 (2,60)	6,5 [0,51; 12,47]; 0,0334	0,3 [0,02; 0,67]
Zyklus 19, Tag 1	103	78,0 (26,84)	-1,1 (1,77)	30	81,1 (23,87)	-9,3 (3,12)	8,3 [1,22; 15,30]; 0,0214	0,5 [0,05; 0,87]
Zyklus 20, Tag 1	66	78,0 (25,51)	-3,1 (2,09)	16	86,5 (16,35)	-7,6 (4,07)	4,5 [-4,48; 13,45]; 0,3272	0,3 [-0,28; 0,81]
Zyklus 21, Tag 1	42	77,8 (27,71)	-3,0 (2,53)	11	89,4 (15,41)	-9,5 (4,81)	6,6 [-4,09; 17,20]; 0,2271	0,4 [-0,27; 1,07]
Zyklus 22, Tag 1	24	82,6 (24,81)	-2,4 (3,24)	4	91,7 (16,67)	0,2 (7,72)	-2,6 [-19,1; 13,78]; 0,7527	-0,2 [-1,22; 0,90]
Zyklus 23, Tag 1	15	83,3 (25,97)	-7,9 (4,03)	2	83,3 (23,57)	-13,6 (10,82)	5,7 [-17,0; 28,29]; 0,6239	0,3 [-1,14; 1,83]
Zyklus 24, Tag 1	8	79,2 (21,36)	-14,0 (5,44)	2	83,3 (23,57)	-30,2 (10,82)	16,3 [-7,48; 39,99]; 0,1794	1,0 [-0,69; 2,60]
Zyklus 25, Tag 1	8	79,2 (21,36)	-9,8 (5,44)	2	83,3 (23,57)	-5,2 (10,82)	-4,6 [-28,3; 19,16]; 0,7054	-0,3 [-1,83; 1,29]
Emotionale Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	271	81,1 (19,69)	1,0 (0,88)	119	81,7 (16,85)	0,1 (1,32)	0,9 [-2,20; 4,01]; 0,5685	0,1 [-0,15; 0,28]
Zyklus 3, Tag 1	254	81,7 (19,23)	1,6 (0,88)	117	82,8 (16,58)	0,2 (1,30)	1,4 [-1,69; 4,48]; 0,3732	0,1 [-0,12; 0,32]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 4, Tag 1	249	81,4 (19,81)	1,7 (0,98)	106	82,5 (16,94)	0,6 (1,48)	1,1 [-2,40; 4,58]; 0,5389	0,1 [-0,16; 0,30]
Zyklus 5, Tag 1	245	81,5 (19,40)	0,2 (1,00)	99	82,2 (17,07)	0,4 (1,56)	-0,1 [-3,76; 3,53]; 0,9503	-0,0 [-0,24; 0,23]
Zyklus 6, Tag 1	237	81,6 (19,36)	1,1 (0,92)	90	83,1 (16,07)	1,1 (1,48)	0,0 [-3,41; 3,45]; 0,9900	0,0 [-0,24; 0,24]
Zyklus 7, Tag 1	216	81,0 (19,68)	1,8 (1,03)	90	83,7 (15,50)	2,3 (1,59)	-0,5 [-4,24; 3,20]; 0,7845	-0,0 [-0,28; 0,21]
Zyklus 8, Tag 1	201	81,4 (19,66)	0,8 (1,13)	84	83,8 (15,65)	0,4 (1,75)	0,4 [-3,67; 4,51]; 0,8417	0,0 [-0,23; 0,28]
Zyklus 9, Tag 1	197	81,7 (19,11)	1,2 (1,13)	77	83,9 (15,73)	-1,8 (1,79)	3,1 [-1,09; 7,23]; 0,1480	0,2 [-0,07; 0,46]
Zyklus 10, Tag 1	193	81,6 (19,50)	1,1 (1,04)	71	83,6 (14,64)	1,5 (1,69)	-0,4 [-4,34; 3,46]; 0,8238	-0,0 [-0,30; 0,24]
Zyklus 11, Tag 1	185	82,0 (19,11)	1,5 (1,16)	64	83,3 (14,32)	0,8 (1,90)	0,8 [-3,62; 5,13]; 0,7357	0,0 [-0,24; 0,33]
Zyklus 12, Tag 1	183	82,2 (19,37)	1,5 (1,12)	62	84,3 (14,32)	-1,9 (1,86)	3,4 [-0,88; 7,65]; 0,1193	0,2 [-0,06; 0,51]
Zyklus 13, Tag 1	171	81,8 (19,27)	0,6 (1,10)	58	85,2 (13,43)	-0,1 (1,87)	0,7 [-3,52; 5,01]; 0,7314	0,1 [-0,25; 0,35]
Zyklus 14, Tag 1	167	81,4 (19,80)	1,9 (1,10)	57	84,8 (14,01)	-0,3 (1,88)	2,2 [-2,07; 6,50]; 0,3110	0,2 [-0,15; 0,46]
Zyklus 15, Tag 1	162	81,8 (19,93)	2,6 (1,13)	52	85,3 (13,57)	-0,9 (1,96)	3,6 [-0,89; 8,01]; 0,1171	0,2 [-0,07; 0,56]
Zyklus 16, Tag 1	159	82,0 (19,82)	2,7 (1,17)	52	84,9 (14,30)	-0,2 (2,01)	2,9 [-1,69; 7,45]; 0,2155	0,2 [-0,12; 0,51]
Zyklus 17, Tag 1	151	82,1 (19,99)	3,7 (1,16)	52	85,6 (13,42)	0,8 (1,97)	2,9 [-1,62; 7,38]; 0,2083	0,2 [-0,11; 0,52]
Zyklus 18, Tag 1	139	81,8 (20,52)	1,8 (1,20)	49	84,4 (13,99)	-2,5 (2,04)	4,2 [-0,41; 8,88]; 0,0740	0,3 [-0,03; 0,62]
Zyklus 19, Tag 1	103	83,1 (20,23)	2,2 (1,31)	30	85,3 (14,13)	1,3 (2,34)	0,9 [-4,33; 6,23]; 0,7235	0,1 [-0,34; 0,48]
Zyklus 20, Tag 1	66	82,6 (20,50)	-0,1 (1,55)	16	87,0 (12,16)	2,3 (3,11)	-2,4 [-9,30; 4,44]; 0,4857	-0,2 [-0,74; 0,36]
Zyklus 21, Tag 1	42	82,1 (19,35)	0,4 (1,94)	11	89,4 (12,41)	1,7 (3,92)	-1,2 [-9,94; 7,45]; 0,7765	-0,1 [-0,76; 0,57]
Zyklus 22, Tag 1	24	86,1 (15,48)	-5,1 (2,80)	4	97,9 (4,17)	3,7 (6,56)	-8,8 [-23,2; 5,56]; 0,2239	-0,6 [-1,70; 0,45]
Zyklus 23, Tag 1	15	86,1 (16,86)	-1,8 (3,51)	2	95,8 (5,89)	3,6 (8,99)	-5,4 [-25,2; 14,43]; 0,5809	-0,4 [-1,86; 1,10]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 24, Tag 1	8	82,3 (17,50)	-1,0 (4,49)	2	95,8 (5,89)	3,6 (10,90)	-4,6 [-28,8; 19,62]; 0,6990	-0,3 [-1,88; 1,24]
Zyklus 25, Tag 1	8	82,3 (17,50)	0,3 (4,77)	2	95,8 (5,89)	-1,1 (8,66)	1,4 [-20,9; 23,67]; 0,8919	0,1 [-1,46; 1,64]
Kognitive Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	271	85,9 (17,77)	-0,1 (1,01)	119	87,5 (17,25)	-2,1 (1,51)	2,0 [-1,52; 5,62]; 0,2603	0,1 [-0,09; 0,34]
Zyklus 3, Tag 1	254	86,2 (16,97)	0,1 (0,93)	117	88,0 (16,64)	-1,1 (1,38)	1,3 [-2,00; 4,55]; 0,4439	0,1 [-0,13; 0,30]
Zyklus 4, Tag 1	249	86,3 (17,01)	-1,4 (0,91)	106	87,6 (17,83)	-0,8 (1,38)	-0,6 [-3,85; 2,66]; 0,7178	-0,0 [-0,27; 0,19]
Zyklus 5, Tag 1	245	86,3 (16,74)	-2,1 (1,03)	99	87,5 (17,87)	-2,9 (1,56)	0,8 [-2,83; 4,52]; 0,6517	0,1 [-0,18; 0,29]
Zyklus 6, Tag 1	237	86,2 (16,87)	-2,5 (0,95)	90	88,5 (15,73)	-1,5 (1,50)	-1,0 [-4,50; 2,49]; 0,5730	-0,1 [-0,31; 0,17]
Zyklus 7, Tag 1	216	86,0 (17,49)	-1,0 (0,98)	90	88,5 (15,73)	-0,3 (1,49)	-0,6 [-4,15; 2,86]; 0,7181	-0,0 [-0,29; 0,20]
Zyklus 8, Tag 1	201	86,0 (17,12)	-3,4 (1,10)	84	88,7 (15,77)	-1,3 (1,66)	-2,1 [-5,99; 1,85]; 0,2995	-0,1 [-0,39; 0,12]
Zyklus 9, Tag 1	197	86,2 (16,67)	-1,2 (0,96)	77	88,7 (15,16)	-2,5 (1,52)	1,3 [-2,23; 4,84]; 0,4697	0,1 [-0,17; 0,36]
Zyklus 10, Tag 1	193	86,4 (16,95)	-2,1 (1,04)	71	88,0 (15,48)	-0,3 (1,64)	-1,8 [-5,63; 1,98]; 0,3454	-0,1 [-0,40; 0,14]
Zyklus 11, Tag 1	185	86,9 (16,27)	-2,4 (1,08)	64	87,8 (14,32)	-1,0 (1,75)	-1,4 [-5,48; 2,59]; 0,4827	-0,1 [-0,38; 0,19]
Zyklus 12, Tag 1	183	87,3 (16,27)	-2,7 (1,09)	62	89,0 (13,48)	-3,1 (1,79)	0,4 [-3,71; 4,51]; 0,8477	0,0 [-0,26; 0,32]
Zyklus 13, Tag 1	171	86,8 (16,69)	-1,8 (1,09)	58	88,8 (13,39)	-4,6 (1,80)	2,7 [-1,41; 6,87]; 0,1953	0,2 [-0,11; 0,49]
Zyklus 14, Tag 1	167	87,3 (16,59)	-2,4 (1,07)	57	88,9 (13,49)	-2,8 (1,76)	0,4 [-3,62; 4,48]; 0,8346	0,0 [-0,27; 0,33]
Zyklus 15, Tag 1	162	86,9 (17,00)	-2,4 (1,05)	52	88,8 (13,50)	-2,4 (1,76)	-0,1 [-4,09; 3,97]; 0,9759	-0,0 [-0,32; 0,31]
Zyklus 16, Tag 1	159	86,6 (17,03)	-2,6 (1,12)	52	88,8 (13,50)	-3,9 (1,86)	1,3 [-2,96; 5,57]; 0,5481	0,1 [-0,22; 0,41]
Zyklus 17, Tag 1	151	86,9 (16,73)	-2,4 (1,15)	52	89,1 (13,56)	-3,6 (1,88)	1,1 [-3,19; 5,47]; 0,6058	0,1 [-0,23; 0,40]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 18, Tag 1	139	87,1 (17,03)	-2,7 (1,14)	49	89,1 (13,42)	-2,6 (1,86)	-0,0 [-4,32; 4,26]; 0,9895	-0,0 [-0,33; 0,32]
Zyklus 19, Tag 1	103	87,5 (16,95)	-3,1 (1,32)	30	89,4 (14,17)	-1,5 (2,33)	-1,6 [-6,88; 3,66]; 0,5471	-0,1 [-0,53; 0,29]
Zyklus 20, Tag 1	66	87,6 (16,62)	-4,8 (1,51)	16	90,6 (12,12)	-2,4 (2,92)	-2,4 [-8,88; 4,09]; 0,4673	-0,2 [-0,74; 0,35]
Zyklus 21, Tag 1	42	88,5 (14,95)	-5,5 (1,68)	11	90,9 (11,46)	0,1 (3,15)	-5,6 [-12,7; 1,45]; 0,1179	-0,5 [-1,18; 0,16]
Zyklus 22, Tag 1	24	88,9 (15,28)	-3,0 (1,84)	4	87,5 (15,96)	0,5 (4,09)	-3,4 [-12,6; 5,72]; 0,4496	-0,4 [-1,44; 0,69]
Zyklus 23, Tag 1	15	92,2 (13,90)	-6,1 (2,55)	2	75,0 (11,79)	-0,8 (6,66)	-5,2 [-20,8; 10,35]; 0,4764	-0,5 [-1,99; 0,98]
Zyklus 24, Tag 1	8	87,5 (17,25)	-12,5 (5,11)	2	75,0 (11,79)	-7,9 (10,55)	-4,7 [-31,4; 22,04]; 0,6990	-0,3 [-1,85; 1,27]
Zyklus 25, Tag 1	8	87,5 (17,25)	-4,3 (5,18)	2	75,0 (11,79)	-5,6 (9,30)	1,3 [-22,9; 25,56]; 0,9037	0,1 [-1,47; 1,63]
Soziale Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	271	77,8 (26,76)	-4,8 (1,19)	119	83,8 (23,01)	-5,5 (1,79)	0,7 [-3,54; 4,90]; 0,7525	0,0 [-0,18; 0,25]
Zyklus 3, Tag 1	254	78,9 (26,04)	-4,2 (1,22)	117	83,0 (24,17)	-4,0 (1,79)	-0,2 [-4,47; 4,05]; 0,9236	-0,0 [-0,23; 0,21]
Zyklus 4, Tag 1	249	78,8 (26,13)	-3,5 (1,24)	106	83,3 (23,68)	-2,6 (1,86)	-0,8 [-5,20; 3,56]; 0,7140	-0,0 [-0,27; 0,19]
Zyklus 5, Tag 1	245	78,9 (26,22)	-3,4 (1,24)	99	84,8 (22,47)	-3,4 (1,93)	-0,0 [-4,55; 4,46]; 0,9857	-0,0 [-0,24; 0,23]
Zyklus 6, Tag 1	237	79,7 (25,49)	-3,7 (1,27)	90	85,2 (20,97)	-1,6 (2,02)	-2,1 [-6,82; 2,54]; 0,3694	-0,1 [-0,35; 0,13]
Zyklus 7, Tag 1	216	79,2 (26,27)	-3,3 (1,31)	90	87,0 (18,99)	-5,0 (2,05)	1,7 [-3,07; 6,48]; 0,4836	0,1 [-0,16; 0,33]
Zyklus 8, Tag 1	201	80,5 (25,61)	-2,0 (1,36)	84	87,7 (18,32)	-2,5 (2,12)	0,6 [-4,36; 5,51]; 0,8201	0,0 [-0,23; 0,28]
Zyklus 9, Tag 1	197	80,5 (25,01)	-2,3 (1,38)	77	87,2 (18,32)	-3,1 (2,19)	0,8 [-4,31; 5,86]; 0,7654	0,0 [-0,22; 0,30]
Zyklus 10, Tag 1	193	80,7 (25,67)	-2,2 (1,39)	71	86,6 (18,61)	-1,8 (2,26)	-0,5 [-5,69; 4,73]; 0,8566	-0,0 [-0,30; 0,25]
Zyklus 11, Tag 1	185	81,3 (24,58)	-1,6 (1,42)	64	85,9 (19,07)	-2,7 (2,37)	1,1 [-4,30; 6,54]; 0,6853	0,1 [-0,23; 0,34]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 12, Tag 1	183	81,4 (25,15)	-1,0 (1,44)	62	86,6 (18,56)	0,0 (2,42)	-1,0 [-6,52; 4,51]; 0,7212	-0,1 [-0,34; 0,24]
Zyklus 13, Tag 1	171	81,6 (24,46)	-2,7 (1,48)	58	88,5 (16,87)	-3,8 (2,50)	1,1 [-4,62; 6,80]; 0,7082	0,1 [-0,24; 0,35]
Zyklus 14, Tag 1	167	81,5 (24,06)	-2,8 (1,50)	57	88,0 (17,47)	-1,8 (2,56)	-1,0 [-6,84; 4,80]; 0,7312	-0,1 [-0,35; 0,25]
Zyklus 15, Tag 1	162	81,5 (24,78)	-3,6 (1,53)	52	88,5 (17,00)	-2,3 (2,66)	-1,4 [-7,36; 4,65]; 0,6583	-0,1 [-0,38; 0,24]
Zyklus 16, Tag 1	159	81,4 (24,95)	-2,6 (1,55)	52	86,9 (18,18)	-1,9 (2,67)	-0,8 [-6,80; 5,30]; 0,8078	-0,0 [-0,35; 0,27]
Zyklus 17, Tag 1	151	81,9 (24,64)	-2,3 (1,58)	52	88,5 (17,32)	-6,7 (2,70)	4,4 [-1,73; 10,53]; 0,1593	0,2 [-0,09; 0,54]
Zyklus 18, Tag 1	139	81,7 (25,08)	-2,6 (1,64)	49	87,1 (17,76)	-5,8 (2,77)	3,2 [-3,09; 9,54]; 0,3171	0,2 [-0,16; 0,49]
Zyklus 19, Tag 1	103	82,2 (25,59)	-5,1 (1,85)	30	85,0 (18,75)	-8,4 (3,35)	3,3 [-4,21; 10,80]; 0,3893	0,2 [-0,23; 0,58]
Zyklus 20, Tag 1	66	81,6 (25,68)	-2,4 (2,25)	16	91,7 (13,61)	-5,9 (4,47)	3,5 [-6,35; 13,26]; 0,4899	0,2 [-0,36; 0,74]
Zyklus 21, Tag 1	42	78,2 (27,17)	-3,4 (2,78)	11	93,9 (11,24)	-4,4 (5,51)	0,9 [-11,2; 13,04]; 0,8793	0,1 [-0,61; 0,71]
Zyklus 22, Tag 1	24	84,0 (19,95)	-6,6 (3,62)	4	95,8 (8,33)	-3,0 (8,65)	-3,6 [-21,9; 14,83]; 0,7046	-0,2 [-1,26; 0,86]
Zyklus 23, Tag 1	15	78,9 (23,96)	-10,9 (4,58)	2	91,7 (11,79)	-14,8 (12,43)	3,9 [-22,0; 29,89]; 0,7670	0,2 [-1,27; 1,69]
Zyklus 24, Tag 1	8	77,1 (23,46)	-0,9 (6,28)	2	91,7 (11,79)	-8,6 (13,50)	7,6 [-21,5; 36,82]; 0,6079	0,4 [-1,18; 1,95]
Zyklus 25, Tag 1	8	77,1 (23,46)	-0,3 (6,77)	2	91,7 (11,79)	-26,5 (13,85)	26,1 [-4,10; 56,34]; 0,0902	1,2 [-0,47; 2,93]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 281**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt (beobachtete Fälle).

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Punktzahl in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber dem Ausgangswert zeigen zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zu keinem der betrachteten Zeitpunkte einen statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Gruppenunterschied und bestätigen somit die Ergebnisse aus Tabelle 4-44.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD (N[a] = 278)**		**Kd (N[a] = 133)**		**KdD vs. Kd HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI][b]**	
Körperbild	140 (50,4)	10,3 [7,6; 17,1]	73 (54,9)	5,6 [3,8; 13,3]	0,82 [0,62; 1,09]; 0,1561
Zukunftsperspektive	156 (56,1)	7,5 [5,2; 12,1]	75 (56,4)	7,5 [4,7; 12,2]	0,92 [0,70; 1,21]; 0,5361

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methodik.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Studienbeginn mittels EORTC QLQ-MY20 ist in Tabelle 4-46 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts trat bei Patienten im KdD-Arm eine Verschlechterung in der Funktionsskala Körperbild ca. fünf Monate später und in der Funktionsskala Zukunftsperspektive ca. sieben Monate später auf als bei Patienten unter Kd.

Die Ergebnisse werden durch den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt (Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32).

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für Körperbild (EORTC QLQ-MY20)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20)
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[a]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Körperbild	278	81,4 (27,21)	-1,3 (1,21)	128	86,5 (20,25)	-2,3 (1,71)	1,0 [-2,85; 4,75]; 0,6220	0,0 [-0,16; 0,26]
Zukunftsperspektive	278	66,0 (26,55)	8,0 (1,01)	128	67,1 (26,47)	7,3 (1,41)	0,7 [-2,41; 3,82]; 0,6560	0,0 [-0,17; 0,25]

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Punktzahl in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 gegenüber dem Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zeigen zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede und bestätigen somit die Ergebnisse aus Tabelle 4-46.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jedem Untersuchungszeitpunkt für gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst anhand des EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 278**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Körperbild								
Zyklus 2, Tag 1	265	81,4 (27,17)	-1,6 (1,37)	118	86,4 (20,08)	-1,5 (2,04)	-0,1 [-4,98; 4,69]; 0,9533	-0,0 [-0,22; 0,21]
Zyklus 3, Tag 1	251	81,8 (26,01)	-1,5 (1,39)	115	86,7 (20,14)	-2,4 (2,06)	0,9 [-3,95; 5,82]; 0,7069	0,0 [-0,18; 0,26]
Zyklus 4, Tag 1	245	82,4 (26,05)	-0,8 (1,40)	107	86,6 (19,88)	-0,6 (2,11)	-0,2 [-5,21; 4,74]; 0,9273	-0,0 [-0,24; 0,22]
Zyklus 5, Tag 1	240	82,2 (26,56)	-0,6 (1,41)	100	86,3 (21,24)	-4,0 (2,15)	3,4 [-1,65; 8,47]; 0,1860	0,2 [-0,08; 0,39]
Zyklus 6, Tag 1	235	82,6 (26,02)	-2,2 (1,42)	90	87,8 (18,99)	-1,2 (2,22)	-1,0 [-6,19; 4,16]; 0,7012	-0,0 [-0,29; 0,20]
Zyklus 7, Tag 1	218	80,3 (28,86)	0,1 (1,46)	90	88,1 (19,55)	2,1 (2,22)	-2,0 [-7,23; 3,20]; 0,4489	-0,1 [-0,34; 0,15]
Zyklus 8, Tag 1	199	82,2 (26,12)	-0,0 (1,49)	84	88,1 (19,11)	-2,8 (2,26)	2,7 [-2,59; 8,04]; 0,3142	0,1 [-0,13; 0,39]
Zyklus 9, Tag 1	194	83,0 (25,45)	-0,4 (1,50)	76	87,3 (19,60)	-3,6 (2,33)	3,2 [-2,22; 8,65]; 0,2464	0,2 [-0,11; 0,42]
Zyklus 10, Tag 1	190	82,3 (25,81)	-2,5 (1,51)	71	86,4 (20,76)	-2,3 (2,38)	-0,2 [-5,72; 5,32]; 0,9432	-0,0 [-0,28; 0,26]
Zyklus 11, Tag 1	183	83,4 (24,92)	-1,7 (1,52)	64	86,5 (20,33)	-1,7 (2,45)	0,0 [-5,66; 5,67]; 0,9993	0,0 [-0,28; 0,28]
Zyklus 12, Tag 1	181	83,1 (25,73)	-2,9 (1,53)	60	86,7 (19,60)	-4,1 (2,50)	1,2 [-4,57; 6,93]; 0,6872	0,1 [-0,23; 0,35]
Zyklus 13, Tag 1	171	83,2 (25,15)	-0,9 (1,55)	59	85,9 (20,72)	-3,0 (2,52)	2,0 [-3,76; 7,85]; 0,4904	0,1 [-0,19; 0,40]
Zyklus 14, Tag 1	167	83,2 (24,51)	-1,6 (1,56)	57	84,8 (20,96)	-1,3 (2,54)	-0,3 [-6,18; 5,53]; 0,9135	-0,0 [-0,32; 0,28]
Zyklus 15, Tag 1	163	82,4 (25,74)	-2,9 (1,57)	51	85,0 (21,41)	-3,0 (2,64)	0,1 [-5,89; 6,16]; 0,9640	0,0 [-0,31; 0,32]
Zyklus 16, Tag 1	157	83,4 (24,93)	-0,8 (1,59)	52	84,0 (21,38)	-5,1 (2,62)	4,3 [-1,75; 10,28]; 0,1646	0,2 [-0,10; 0,53]
Zyklus 17, Tag 1	151	83,4 (24,91)	-1,9 (1,61)	52	85,3 (21,30)	-4,7 (2,62)	2,8 [-3,24; 8,83]; 0,3632	0,1 [-0,17; 0,46]
Zyklus 18, Tag 1	138	83,8 (24,58)	-0,8 (1,65)	48	84,0 (20,62)	-6,6 (2,69)	5,8 [-0,41; 11,99]; 0,0670	0,3 [-0,03; 0,63]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 278**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 19, Tag 1	102	85,0 (22,80)	-0,8 (1,82)	31	79,6 (25,35)	-7,4 (3,15)	6,6 [-0,52; 13,75]; 0,0691	0,4 [-0,04; 0,77]
Zyklus 20, Tag 1	65	84,6 (22,88)	-4,9 (2,15)	16	83,3 (24,34)	-2,6 (4,10)	-2,3 [-11,3; 6,82]; 0,6249	-0,1 [-0,68; 0,42]
Zyklus 21, Tag 1	41	82,9 (24,86)	-4,5 (2,58)	11	84,8 (22,92)	-3,1 (4,83)	-1,4 [-12,1; 9,37]; 0,8021	-0,1 [-0,75; 0,58]
Zyklus 22, Tag 1	24	84,7 (19,61)	-5,3 (3,26)	4	91,7 (16,67)	0,2 (7,72)	-5,6 [-22,0; 10,88]; 0,5075	-0,3 [-1,40; 0,72]
Zyklus 23, Tag 1	18	83,3 (20,61)	-2,4 (3,74)	2	83,3 (23,57)	2,9 (10,80)	-5,2 [-27,6; 17,19]; 0,6480	-0,3 [-1,78; 1,15]
Zyklus 24, Tag 1	8	70,8 (21,36)	-9,3 (5,44)	2	83,3 (23,57)	2,9 (10,80)	-12,2 [-35,9; 11,55]; 0,3149	-0,7 [-2,31; 0,89]
Zyklus 25, Tag 1	8	70,8 (21,36)	-5,1 (5,44)	2	83,3 (23,57)	2,9 (10,80)	-8,0 [-31,7; 15,72]; 0,5089	-0,5 [-2,04; 1,10]
Zukunftsperspektive								
Zyklus 2, Tag 1	265	66,2 (26,82)	3,8 (1,15)	118	66,3 (26,94)	2,7 (1,71)	1,1 [-2,95; 5,15]; 0,5937	0,1 [-0,16; 0,28]
Zyklus 3, Tag 1	251	66,3 (26,15)	6,6 (1,17)	115	67,3 (26,42)	5,6 (1,72)	1,1 [-3,03; 5,13]; 0,6126	0,1 [-0,16; 0,28]
Zyklus 4, Tag 1	245	66,1 (26,79)	7,6 (1,18)	107	68,2 (26,01)	5,2 (1,77)	2,4 [-1,77; 6,58]; 0,2593	0,1 [-0,10; 0,36]
Zyklus 5, Tag 1	240	66,7 (26,16)	5,0 (1,20)	100	67,1 (26,19)	5,9 (1,83)	-0,8 [-5,12; 3,47]; 0,7077	-0,0 [-0,28; 0,19]
Zyklus 6, Tag 1	235	66,6 (26,36)	7,8 (1,21)	90	70,7 (24,95)	6,1 (1,93)	1,7 [-2,76; 6,17]; 0,4546	0,1 [-0,15; 0,33]
Zyklus 7, Tag 1	218	64,5 (27,92)	8,9 (1,26)	90	68,4 (26,38)	8,4 (1,95)	0,5 [-4,07; 5,03]; 0,8359	0,0 [-0,22; 0,27]
Zyklus 8, Tag 1	199	65,8 (26,45)	9,6 (1,30)	84	70,1 (25,52)	7,6 (2,01)	2,0 [-2,70; 6,70]; 0,4031	0,1 [-0,15; 0,36]
Zyklus 9, Tag 1	194	66,2 (26,10)	8,1 (1,33)	76	70,8 (25,39)	3,9 (2,10)	4,3 [-0,61; 9,12]; 0,0863	0,2 [-0,04; 0,50]
Zyklus 10, Tag 1	190	66,2 (26,56)	9,7 (1,35)	71	69,3 (25,30)	7,2 (2,15)	2,5 [-2,48; 7,48]; 0,3249	0,1 [-0,14; 0,41]
Zyklus 11, Tag 1	183	66,7 (25,72)	8,3 (1,37)	64	68,9 (25,37)	7,5 (2,25)	0,7 [-4,46; 5,88]; 0,7873	0,0 [-0,25; 0,32]
Zyklus 12, Tag 1	181	66,7 (26,33)	8,8 (1,38)	60	69,8 (24,89)	8,7 (2,32)	0,2 [-5,10; 5,48]; 0,9444	0,0 [-0,28; 0,30]
Zyklus 13, Tag 1	171	66,4 (26,18)	8,1 (1,42)	59	69,5 (22,94)	7,2 (2,37)	0,9 [-4,49; 6,32]; 0,7408	0,0 [-0,25; 0,35]

Endpunkt Zeitpunkt	**KdD** **N[a] = 278**			**Kd** **N[a] = 128**			**KdD vs. Kd**	
	N[b]	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N[b]**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Zyklus 14, Tag 1	167	65,5 (25,90)	8,3 (1,44)	57	68,8 (23,61)	7,1 (2,43)	1,2 [-4,35; 6,72]; 0,6742	0,1 [-0,24; 0,36]
Zyklus 15, Tag 1	163	66,0 (26,30)	8,0 (1,46)	51	69,3 (23,68)	6,2 (2,54)	1,7 [-4,01; 7,48]; 0,5538	0,1 [-0,22; 0,41]
Zyklus 16, Tag 1	157	66,2 (26,24)	9,6 (1,48)	52	69,4 (23,38)	5,9 (2,54)	3,7 [-2,11; 9,44]; 0,2131	0,2 [-0,12; 0,51]
Zyklus 17, Tag 1	151	66,9 (25,35)	8,0 (1,51)	52	69,2 (23,14)	8,4 (2,56)	-0,4 [-6,21; 5,46]; 0,8989	-0,0 [-0,34; 0,29]
Zyklus 18, Tag 1	138	65,7 (26,19)	9,6 (1,56)	48	69,4 (22,98)	4,0 (2,67)	5,6 [-0,46; 11,67]; 0,0700	0,3 [-0,03; 0,63]
Zyklus 19, Tag 1	102	66,4 (27,17)	9,3 (1,76)	31	68,1 (24,13)	5,6 (3,16)	3,6 [-3,44; 10,73]; 0,3134	0,2 [-0,20; 0,61]
Zyklus 20, Tag 1	65	65,0 (27,93)	6,6 (2,13)	16	72,2 (16,73)	11,8 (4,20)	-5,2 [-14,4; 4,06]; 0,2721	-0,3 [-0,85; 0,25]
Zyklus 21, Tag 1	41	63,4 (27,36)	5,7 (2,65)	11	75,8 (16,34)	7,1 (5,18)	-1,5 [-12,9; 9,94]; 0,8013	-0,1 [-0,75; 0,58]
Zyklus 22, Tag 1	24	65,3 (26,48)	3,6 (3,39)	4	72,2 (23,13)	10,3 (8,08)	-6,7 [-23,9; 10,49]; 0,4453	-0,4 [-1,46; 0,67]
Zyklus 23, Tag 1	18	66,7 (25,57)	3,6 (4,22)	2	55,6 (15,71)	6,5 (11,63)	-2,8 [-27,1; 21,41]; 0,8185	-0,2 [-1,61; 1,31]
Zyklus 24, Tag 1	8	50,0 (25,20)	4,7 (5,87)	2	55,6 (15,71)	4,1 (12,75)	0,7 [-26,8; 28,20]; 0,9614	0,0 [-1,51; 1,59]
Zyklus 25, Tag 1	8	50,0 (25,20)	3,3 (6,40)	2	55,6 (15,71)	2,5 (13,17)	0,8 [-27,9; 29,50]; 0,9569	0,0 [-1,51; 1,59]

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate. Aufgrund einer Nicht-Konvergenz bei einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix wurde die verwendete Kovarianz-Matrix als strukturiert angenommen.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT Population) mit elektronisch erfassten PRO-Daten.

b: Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt (beobachtete Fälle).

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcomes; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Punktzahl in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20 gegenüber dem Ausgangswert zeigen zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zu keinem der betrachteten Zeitpunkte einen signifikanten oder klinisch relevanten Gruppenunterschied und bestätigen somit die Ergebnisse aus Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
CANDOR	Unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent) von erster Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Studienmedikation. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der Safety-Population (randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten). Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Studie gemäß MedDRA (Version 22.0) kodiert und der Schweregrad der Ereignisse wurde anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft. Bei der nach Schweregrad differenzierten Auswertung unerwünschter Ereignisse wurden Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses nur einmal - mit dem maximalen Schweregrad - berücksichtigt. Neben Anzahl und dem Anteil der Patienten mit UE wird die Zeit bis zum Auftreten eines UE dargestellt. Es wurden folgende Kategorien eines UE dargestellt: • Gesamtrate UE (unterstützend dargestellt) • Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Gesamtrate schwerwiegendes UE (SUE) • Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse (unterstützend dargestellt) • Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse • Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse • Gesamtrate der zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führenden UE (Gesamtrate) • Gesamtrate der zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führenden UE • Gesamtrate der zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führenden UE • UE von besonderem Interesse (AESI) für Carfilzomib • Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib • Schwerwiegende AESI (SAESI) für Carfilzomib • AESI für Daratumumab • AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab • SAESI für Daratumumab • UE, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA Systemorganklasse (SOC) / Preferred Term (PT) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC/PT • SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC/PT • UE nach maximalem CTCAE-Grad • UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC/ PT
AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; MedDRA: Medical Dictionary For Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria For Adverse Events; PT: Preferred Term; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CANDOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/niedrig *
* Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte UE vom CTCAE Grad ≥ 3, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE ist aufgrund der standardisierten Kriterien, die solche Ereignisse ausmachen, als niedrig einzustufen. Ansonsten ist aufgrund der fehlenden Verblindung für Endpunkte zu UE von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Unerwünschte Ereignisse wurden unverblindet erhoben und gemäß MedDRA Version 22.0 kodiert. Der Schweregrad wurde entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 beurteilt. Die Auswertung basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht generell ausgeschlossen werden. Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines SUE genügen, kann jedoch trotz der fehlenden Verblindung, von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definition und Festlegung dieser Endpunkte von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung des Gruppenvergleichs ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
UE	308	306 (99,4)		153	147 (96,1)			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	308	253 (82,1)	1,7 [1,1; 2,4]	153	113 (73,9)	2,6 [1,9; 3,5]	1,200 [0,961; 1,498]	0,1087
SUE	308	173 (56,2)	10,3 [8,2; 13,5]	153	70 (45,8)	13,2 [7,6; n.b.]	1,152 [0,872; 1,521]	0,3165
UE ohne Progressionsereignisse	308	306 (99,4)		153	147 (96,1)			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	308	252 (81,8)	1,7 [1,1; 2.5]	153	113 (73,9)	2,6 [1,9; 3,5]	1,193 [0,956; 1,490]	0,1197
SUE ohne Progressionsereignisse	308	171 (55,5)	10,4 [8,5; 13,7]	153	69 (45,1)	13,2 [7,6; n.b.]	1,152 [0,871; 1,525]	0,3185

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

Progressionsereignisse sind definiert als das Auftreten eines multiplen Myeloms und Plasmozytoms.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; n.b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Ergebnisse der Analysen zu UE sind in Tabelle 4-51 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts trat bei 99,4 % der mit KdD behandelten Patienten beziehungsweise bei 96,1 % der Patienten unter Kd mindestens ein UE auf. Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Da bei den meisten Patienten das initiale UE vor dem Progressionsereignis auftrat, unterscheiden sich die Analysen zu UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE ohne Progressionsereignisse nur gering von den Analysen, die die Progressionsereignisse miteinschlossen.

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35, Abbildung 4-36) zu entnehmen sind.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für SUE

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für SUE ohne Progressionsereignisse

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit – Zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führende UE – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**		**Kd**		**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**OR [95 %-KI]; p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
Zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	308	69 (22,4)	153	38 (24,8)	0,874 [0,555; 1,376]; 0,5602	0,902 [0,639; 1,274]	-0,024 [-0,107; 0,058]
Zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führendes UE	308	65 (21,1)	153	33 (21,6)	0,973 [0,606; 1,560]; 0,9043	0,978 [0,675; 1,419]	-0,005 [-0,084; 0,075]
Zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führendes UE	308	33 (10,7)	153	37 (24,2)	0,376 [0,224; 0,631]; 0,0003	0,443 [0,289; 0,679]	-0,135 [-0,211; -0,059]

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

Da Daratumumab nur im KdD-Arm angewendet wurde und nicht im Kd-Arm, wurde der Endpunkt ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Daratumumab führendes UE nicht untersucht.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).

b: Zweiseitiger p-Wert für OR basierend auf dem Exakter Test nach Fisher.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Ergebnisse zu UE, die zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führten, sind in Tabelle 4-52 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ist der Anteil der Patienten mit einem UE, das zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führte, im KdD-Arm geringer als im Kd-Arm (RR [95 %-KI]: 0,902 [0,639; 1,274]). UE, die zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führten, traten in beiden Behandlungsarmen nahezu gleichhäufig auf (RR [95 %-KI]: 0,978 [0,675; 1,419]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich beim Auftreten von UE, die zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führten; diese traten unter der Behandlung mit KdD seltener auf als unter Kd (RR [95 %-KI]: 0,443 [0,289; 0,679]).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
≥ 1 AESI für Carfilzomib								
Akutes Nierenversagen[c]	308	18 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	12 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,683 [0,329; 1,419]	0,3038
Herzrhythmusstörungen[c]	308	22 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	9 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,094 [0,503; 2,380]	0,8204
Herzinsuffizienz[c]	308	23 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	16 (10,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,606 [0,319; 1,148]	0,1208
Kardiomyopathie[c]	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,402 [0,100; 1,611]	0,1831
Embolie- und Thromboseereignisse[c]	308	19 (6,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	17 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,442 [0,229; 0,852]	0,0123
Hämatopoetische Erythropenie[d]	308	102 (33,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	50 (32,7)	n.b. [17,5; n.b.]	1,005 [0,717; 1,411]	0,9819
Hämatopoetische Leukopenie[c]	308	71 (23,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	26 (17,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,314 [0,838; 2,061]	0,2333
Hämatopoetische Thrombozytopenie[c]	308	115 (37,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	46 (30,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,325 [0,941; 1,865]	0,1090
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]	308	44 (14,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	18 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,068 [0,616; 1,850]	0,8154
Dyspnoe[f]	308	69 (22,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	37 (24,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,844 [0,565; 1,259]	0,4027
Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände[c]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	6 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,459 [0,148; 1,423]	0,1666

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Hepatitis B Reaktivierung[e]	308	1 (0,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Hypertonie[c]	308	98 (31,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	44 (28,8)	n.b. [16,8; n.b.]	0,997 [0,698; 1,423]	0,9832
Infusionsreaktion[e] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)	308	126 (40,9)	n.b. [14,3.; n.b.]	153	43 (28,1)	n.b. [17,3.; n.b.]	1,508 [1,066; 2,132]	0,0226
Infusionsreaktion[e] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)	308	39 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	20,608 [2,832; 149,984]	<0,0001
Interstitielle Lungenkrankheit[c]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	2 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,386 [0,279; 6,880]	0,6880
Ischämische Herzkrankheit[c]	308	13 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	5 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,089 [0,387; 3,065]	0,8716
Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[c]	308	35 (11,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	13 (8,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,255 [0,663; 2,375]	0,4849
Myokardinfarkt[c]	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,398 [0,156; 12,554]	0,7637
Periphere Neuropathie[c]	308	53 (17,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	13 (8,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,874 [1,021; 3,440]	0,0394
Pulmonale Hypertonie[c]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,602 [0,168; 2,155]	0,4306
Respiratorisches Versagen[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,273 [0,132; 12,271]	0,8345
Infektionen der Atemwege[g]	308	225 (73,1)	5,1 [3,9; 6,5]	153	84 (54,9)	7,6 [4,3; 11,6]	1,324 [1,030; 1,701]	0,0280
Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom[e]	308	38 (12,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	8 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,226 [1,038; 4,773]	0,0349

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Torsade de pointes/QT-Verlängerung[c]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Tumorlyse-Syndrom[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,501 [0,156; 14,427]	0,7231
≥ 1 schweres AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib								
Akutes Nierenversagen[c]	308	9 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	10 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,402 [0,163; 0,990]	0,0405
Herzrhythmusstörungen[c]	308	9 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,979 [0,301; 3,181]	0,9713
Herzinsuffizienz[c]	308	12 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	13 (8,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,372 [0,169; 0,821]	0,0109
Kardiomyopathie[c]	308	1 (0,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,403 [0,025; 6,452]	0,5060
Embolie- und Thromboseereignisse[c]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	10 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,232 [0,084; 0,640]	0,0021
Hämatopoetische Erythropenie[d]	308	52 (16,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	22 (14,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,147 [0,696; 1,888]	0,5906
Hämatopoetische Leukopenie[c]	308	47 (15,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	18 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,245 [0,723; 2,146]	0,4297
Hämatopoetische Thrombozytopenie[c]	308	76 (24,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	25 (16,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,582 [1,006; 2,486]	0,0457
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,687 [0,194; 2,438]	0,5590
Dyspnoe[f]	308	12 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,387 [0,447; 4,302]	0,5700

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,373 [0,143; 13,213]	0,7827
Hypertonie[c]	308	55 (17,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	21 (13,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,168 [0,706; 1,933]	0,5437
Infusionsreaktion[e] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)	308	38 (12,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	8 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,166 [1,010; 4,645]	0,0420
Infusionsreaktion[e] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)	308	5 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,494 [0,291; 21,346]	0,3875
Interstitielle Lungenkrankheit[c]	308	5 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Ischämische Herzkrankheit[c]	308	9 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,911 [0,280; 2,971]	0,8777
Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[c]	308	14 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	3 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,155 [0,617; 7,524]	0,2178
Myokardinfarkt[c]	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,398 [0,156; 12,554]	0,7637
Periphere Neuropathie[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Pulmonale Hypertonie[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Respiratorisches Versagen[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,273 [0,132; 12,271]	0,8345
Infektionen der Atemwege[g]	308	89 (28,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	24 (15,7)	n.b. [18,9; n.b.]	1,674 [1,066; 2,628]	0,0237
Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom[e]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Tumorlyse-Syndrom[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,501 [0,156; 14,427]	0,7231
≥ 1 SAESI für Carfilzomib								
Akutes Nierenversagen[c]	308	7 (2,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	9 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,337 [0,125; 0,907]	0,0239
Herzrhythmusstörungen[c]	308	7 (2,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	2 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,524 [0,316; 7,343]	0,5967
Herzinsuffizienz[c]	308	11 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	8 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,581 [0,233; 1,447]	0,2381
Kardiomyopathie[c]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dyspnoe[f]	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	5 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,369 [0,099; 1,378]	0,1227
Embolie- und Thromboseereignisse[c]	308	9 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	8 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,454 [0,175; 1,177]	0,0958
Hämatopoetische Erythropenie[d]	308	8 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,609 [0,451; 28,863]	0,1954
Hämatopoetische Leukopenie[c]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,926 [0,084; 10,232]	0,9501
Hämatopoetische Thrombozytopenie[c]	308	5 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,415 [0,282; 20,679]	0,4059
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,688 [0,194; 2,442]	0,5606
Hypertonie[c]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	3 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,254 [0,042; 1,538]	0,1082

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Infusionsreaktion[e] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	2 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,269 [0,255; 6,323]	0,7710
Infusionsreaktion[e] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Interstitielle Lungenkrankheit[c]	308	5 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,391 [0,279; 20,472]	0,4115
Ischämische Herzkrankheit[c]	308	9 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	3 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,214 [0,327; 4,501]	0,7717
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome[c]	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Myokardinfarkt[c]	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,398 [0,156; 12,554]	0,7637
Pulmonale Hypertonie[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,342 [0,139; 12,911]	0,7983
Respiratorisches Versagen[c]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,273 [0,132; 12,271]	0,8345
Infektionen der Atemwege[g]	308	74 (24,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	22 (14,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,482 [0,920; 2,387]	0,1031
Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom[e]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Tumorlyse-Syndrom[c]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,998 [0,090; 11,004]	0,9986

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope).

e: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

f: HLT: High Level term.

g: HLGT: High Level Group Term.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope); CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; HLT: High Level term; HLGT: High Level Group Term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope); SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope); SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Ergebnisse der Analysen der a priori definierten AESI für Carfilzomib sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich in den AESI für Carfilzomib bei den Embolie- und Thromboseereignissen ein signifikanter Vorteil von KdD im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 0,442 [0,229; 0,852]; p = 0,0123). Es bestand eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infusionsreaktionen (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis sowie am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 1,508 [1,066; 2,132]; p = 0,0226 bzw. HR [95 %-KI]: 20,608 [2,832; 149,984]; p < 0,0001), von peripheren Neuropathien (HR [95 %-KI]: 1,874 [1,021; 3,440]; p = 0,0394), von Infektionen der Atemwege (HR [95 %-KI]: 1,324 [1,030; 1,701]; p = 0,0280) und von drei Fällen eines posterioren reversiblen Leukoenzephalopathiesyndroms (HR [95 %-KI]: 2,226 [1,038; 4,773]; p = 0,0349) unter der Behandlung mit KdD im Vergleich zu Kd.

Bei den schweren AESI (CTCAE-Grad ≥3) für Carfilzomib zeigen sich signifikante Vorteile für KdD im Vergleich zu Kd bei akutem Nierenversagen (HR [95 %-KI]: 0,402 [0,163; 0,990]; p = 0,0405), Herzinsuffizienz (HR [95 %-KI]: 0,372 [0,169; 0,821]; p = 0,0109) und Embolie- und Thromboseereignissen (HR [95 %-KI]: 0,232 [0,084; 0,640]; p = 0,0021). Eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit im KdD-Arm im Vergleich zum Kd-Arm zeigt sich beim Auftreten von hämatopoetischen Thrombozytopenien (HR [95 %-KI]: 1,582 [1,006; 2,486]; p = 0,0457), Infusionsreaktionen (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 2,166 [1,010; 4,645]; p = 0,0420) und bei Infektionen der Atemwege (HR [95 %-KI]: 1,674 [1,066; 2,628]; p = 0,0237).

Bei den SAESI für Carfilzomib, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für KdD gegenüber Kd bei akutem Nierenversagen (HR [95 %-KI]: 0,337 [0,125; 0,907]; p = 0,0239).

In den folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-37, Abbildung 4-38, Abbildung 4-39, Abbildung 4-40, Abbildung 4-41, Abbildung 4-42, Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46, Abbildung 4-47, Abbildung 4-48 und Abbildung 4-49) werden die Überlebenszeitanalysen mit einem signifikanten Gruppenunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Analysen mit nicht signifikantem Gruppenunterschied sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib - Embolie- und Thromboseereignisse

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	153	112	85	64	50	40	10	2	0
KdD	308	213	173	143	114	95	43	7	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	153	128	99	79	60	51	16	1	0	
KdD	308	264	221	181	161	137	62	10	1	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Periphere Neuropathie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Number of Subjects at Risk:

Kd	153	129	103	84	67	57	18	2	0
KdD	308	269	231	193	168	146	59	10	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Herzinsuffizienz

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Embolie- und Thromboseereignisse

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Thrombozytopenie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infusionsreaktionen (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	153	122	96	77	61	52	15	2	0	
KdD	308	261	221	183	153	125	53	11	1	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für SAESI für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von AESI für Daratumumab – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
≥ 1 AESI für Daratumumab								
Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	308	56 (18,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)	308	38 (12,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[d]	308	44 (14,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	18 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,068 [0,616; 1,850]	0,8154
Intravaskuläre Hämolyse[e]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	5 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,169 [0,033; 0,874]	0,0161
Opportunistische Infektionen[e]	308	28 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	6 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,098 [0,868; 5,069]	0,0923
Zweite primäre Malignität: Maligne Tumoren[d]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	2 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,605 [0,101; 3,630]	0,5789
Tumorlyse-Syndrom[d]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,501 [0,156; 14,427]	0,7231
Virusinfektion[e]	308	63 (20,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	22 (14,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,285 [0,790; 2,089]	0,3108

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
≥ 1 schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab								
Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	308	7 (2,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[d]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,687 [0,194; 2,438]	0,5590
Intravaskuläre Hämolyse[e]	308	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Opportunistische Infektionen[e]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Zweite primäre Malignität: Maligne Tumoren[d]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	2 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,384 [0,054; 2,731]	0,3210
Tumorlyse-Syndrom[e]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,501 [0,156; 14,427]	0,7231
Virusinfektion[e]	308	19 (6,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	3 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,672 [0,789; 9,047]	0,1004
≥ 1 SAESI für Daratumumab								
Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	308	4 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.

Ereignis	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**	
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[d]	308	6 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	4 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,688 [0,194; 2,442]	0,5606
Opportunistische Infektionen[e]	308	3 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Zweite primäre Malignität: Maligne Tumoren[d]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Tumorlyse-Syndrom[d]	308	2 (0,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,998 [0,090; 11,004]	0,9986
Virusinfektion[e]	308	17 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	153	3 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,444 [0,715; 8,358]	0,1411

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

c: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

d: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

e: JMQ: Janssen MedDRA Query.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope); CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; JMQ: Janssen MedDRA Query; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope); SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Ergebnisse der Analysen der a priori definierten AESI für Daratumumab sind in Tabelle 4-54 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich ein signifikanter Vorteil im Auftreten einer intravaskulären Hämolyse unter KdD im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 0,169 [0,033; 0,874]; p = 0,0161). Insgesamt berichteten 18,2 % der Patienten im KdD-Behandlungsarm eine Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion; 12,3 % der Patienten dieses Behandlungsarmes berichteten eine solche Infusionsreaktion in Zusammenhang mit der ersten Daratumumab-Dosis.

Für schwere AESI (CTCAE-Grad $\geq$ 3) und SAESI für Daratumumab konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der folgenden Abbildung (Abbildung 4-50) werden die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalyse mit einem signifikanten Gruppenunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Analysen mit nicht signifikantem Gruppenunterschied sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Intravaskuläre Hämolyse

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**		**Kd**		**KdD vs. Kd**
	n/N[a] (%)	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**n/N[a] (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	168/308 (54,5)	5,9 [1,7; 16,6]	89/153 (58,2)	3,2 [2,1; 11,9]	0,947 [0,732; 1,225] 0,6651
Thrombozytopenie	115/308 (37,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	45/153 (29,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,351 [0,957; 1,908] 0,0880
Anämie	101/308 (32,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	48/153 (31,4)	n.b. [17,5; n.b.]	1,044 [0,740; 1,472] 0,8106
Neutropenie	43/308 (14,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/153 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,326 [0,736; 2,390] 0,3454
Lymphopenie	27/308 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	12/153 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,105 [0,560; 2,182] 0,7752
Leukopenie	20/308 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,636 [0,657; 4,076] 0,2852
Herzerkrankungen					
Gesamt (SOC)	75/308 (24,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/153 (20,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,084 [0,713; 1,648] 0,7067
Tachykardie	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/153 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,822 [0,327; 2,063] 0,6750
Herzinsuffizienz	10/308 (3,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,666 [0,241; 1,839] 0,4299
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamt (SOC)	14/308 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,023 [0,393; 2,667] 0,9624
Endokrine Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/153 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,472 [0,194; 1,146] 0,0899

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Augenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	48/308 (15,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/153 (10,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,302 [0,739; 2,296] 0,3607
Katarakt	17/308 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/153 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,350 [0,497; 3,663] 0,5546
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt (SOC)	171/308 (55,5)	9,4 [6,0; 11,2]	50/153 (32,7)	n.b. [15,6; n.b.]	1,896 [1,384; 2,599] <0,0001
Diarrhö	97/308 (31,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	22/153 (14,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,163 [1,362; 3,437] 0,0008
Übelkeit	56/308 (18,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/153 (13,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,321 [0,793; 2,203] 0,2862
Erbrechen	37/308 (12,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/153 (8,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,291 [0,685; 2,431] 0,4330
Obstipation	22/308 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,670 [0,677; 4,120] 0,2609
Abdominalschmerz	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/153 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,733 [0,287; 1,869] 0,5137
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt (SOC)	182/308 (59,1)	4,2 [2,9; 7,4]	74/153 (48,4)	8,4 [4,8; n.b.]	1,334 [1,018; 1,748] 0,0367
Fatigue	75/308 (24,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	28/153 (18,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,294 [0,838; 1,999] 0,2434
Fieber	60/308 (19,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/153 (15,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,247 [0,771; 2,019] 0,3677
Peripheres Ödem	33/308 (10,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/153 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,050 [0,562; 1,964] 0,8768
Asthenie	30/308 (9,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/153 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,787 [0,434; 1,428] 0,4293

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Schüttelfrost	17/308 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,290 [0,508; 3,277] 0,5946
Brustschmerz	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/153 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,825 [0,329; 2,071] 0,6816
Schmerz	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/153 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,050 [0,687; 13,529] 0,1226
Ödem	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/153 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,606 [0,244; 1,508] 0,2769
Grippeähnliche Erkrankung	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/153 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,657 [0,462; 5,944] 0,4335
Unwohlsein	10/308 (3,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,139 [0,356; 3,639] 0,8264
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	27/308 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/153 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,357 [0,638; 2,889] 0,4258
Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamt (SOC)	18/308 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/153 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,023 [1,071; 60,106] 0,0158
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	250/308 (81,2)	3,5 [2,4; 4,4]	102/153 (66,7)	3,3 [2,6; 6,3]	1,215 [0,965; 1,531] 0,0973
Infektion der oberen Atemwege	90/308 (29,2)	n.b. [18,9; n.b.]	35/153 (22,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,109 [0,750; 1,639] 0,6059
Pneumonie	55/308 (17,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	19/153 (12,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,215 [0,721; 2,049] 0,4637
Bronchitis	52/308 (16,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/153 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,297 [0,758; 2,218] 0,3411
Influenza	34/308 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/153 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,514 [0,747; 3,067] 0,2457

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Infektion der Atemwege	31/308 (10,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/153 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,639 [0,753; 3,567] 0,2087
Nasopharyngitis	27/308 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/153 (8,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,889 [0,458; 1,726] 0,7275
Infektion der Harnwege	18/308 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,925 [0,651; 5,695] 0,2282
Infektion der unteren Atemwege	17/308 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,751 [0,588; 5,218] 0,3082
Konjunktivitis	16/308 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/153 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,341 [0,681; 8,044] 0,1640
Sinusitis	15/308 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,592 [0,528; 4,802] 0,4051
Pharyngitis	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,340 [0,437; 4,116] 0,6074
Virale Infektion	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,857 [0,321; 2,290] 0,7575
Sepsis	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/153 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,775 [0,621; 12,410] 0,1631
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt (SOC)	61/308 (19,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/153 (16,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,139 [0,714; 1,816] 0,6076
Infusionsbedingte Reaktionen	24/308 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/153 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,072 [1,226; 13,527] 0,0133
Sturz	14/308 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,966 [0,370; 2,521] 0,9445
Prellung	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/153 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,475 [0,553; 11,074] 0,2202
Untersuchungen					
Gesamt (SOC)	65/308 (21,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/153 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,876 [0,576; 1,334] 0,5375

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/153 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,975 [0,557; 6,999] 0,2825
Gewichtsverlust	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,187 [0,377; 3,740] 0,7682
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt (SOC)	105/308 (34,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	37/153 (24,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,350 [0,928; 1,965] 0,1153
Hyperglykämie	28/308 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/153 (7,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,120 [0,556; 2,254] 0,7511
Verminderter Appetit	27/308 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/153 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,291 [0,605; 2,752] 0,5074
Hypokaliämie	18/308 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/153 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,889 [0,399; 1,983] 0,7749
Hypokalzämie	15/308 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,624 [0,538; 4,900] 0,3848
Hypomagnesiämie	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/153 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,701 [0,474; 6,101] 0,4096
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	132/308 (42,9)	18,0 [13,8; n.b.]	57/153 (37,3)	n.b. [14,1; n.b.]	1,017 [0,745; 1,388] 0,9142
Rückenschmerz	50/308 (16,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/153 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,424 [0,799; 2,537] 0,2278
Muskelkrämpfe	36/308 (11,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/153 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,889 [0,505; 1,567] 0,6844
Gelenkschmerz	26/308 (8,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/153 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,382 [0,625; 3,056] 0,4228
Schmerz in den Extremitäten	19/308 (6,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/153 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,836 [0,388; 1,799] 0,6462
Myalgie	14/308 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,424 [0,466; 4,349] 0,5323

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Muskuloskelettaler Brustschmerz	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/153 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,133 [0,403; 3,185] 0,8129
Muskelschwäche	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,735 [0,271; 1,993] 0,5435
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)					
Gesamt (SOC)	16/308 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/153 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,674 [0,305; 1,487] 0,3252
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt (SOC)	123/308 (39,9)	n.b. [15,5; n.b.]	45/153 (29,4)	n.b. [14,5; n.b.]	1,329 [0,944; 1,871] 0,1027
Kopfschmerz	41/308 (13,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	18/153 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,059 [0,608; 1,844] 0,8430
Periphere Neuropathie	25/308 (8,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/153 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,213 [0,846; 5,786] 0,0966
Schwindel	23/308 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,561 [0,885; 7,412] 0,0719
Periphere sensorische Neuropathie	20/308 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/153 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,599 [1,074; 19,690] 0,0238
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	77/308 (25,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	33/153 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,064 [0,707; 1,600] 0,7656
Schlaflosigkeit	55/308 (17,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/153 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,519 [0,882; 2,618] 0,1286
Erregung	10/308 (3,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/153 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,914 [0,312; 2,678] 0,8694
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt (SOC)	37/308 (12,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/153 (13,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,837 [0,485; 1,444] 0,5210
Akute Nierenschädigung	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/153 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,579 [0,244; 1,377] 0,2108

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamt (SOC)	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/153 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,713 [0,280; 1,818] 0,4773
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt (SOC)	150/308 (48,7)	13,0 [9,1; n.b.]	70/153 (45,8)	12,9 [6,1; n.b.]	1,041 [0,784; 1,383] 0,7897
Dyspnoe	61/308 (19,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	34/153 (22,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,810 [0,532; 1,234] 0,3253
Husten	52/308 (16,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	30/153 (19,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,751 [0,478; 1,178] 0,2105
Produktiver Husten	21/308 (6,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,567 [0,632; 3,887] 0,3278
Dysphonie	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/153 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,081 [0,593; 7,308] 0,2424
Oropharyngeale Schmerzen	12/308 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3/153 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,787 [0,504; 6,343] 0,3624
Dyspnoe unter Belastung	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/153 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,493 [0,552; 11,258] 0,2190
Rhinorrhoe	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1/153 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,124 [0,661; 39,701] 0,0812
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamt (SOC)	70/308 (22,7)	n.b. [20,5; n.b.]	28/153 (18,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,105 [0,712; 1,715] 0,6607
Ausschlag	17/308 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/153 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,705 [0,321; 1,548] 0,3809
Juckreiz	14/308 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,512 [0,497; 4,598] 0,4639
Gefäßerkrankungen					
Gesamt (SOC)	124/308 (40,3)	n.b. [14,8; n.b.]	57/153 (37,3)	16,8 [10,0; n.b.]	0,949 [0,693; 1,300] 0,7464

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Hypertonie	94/308 (30,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	42/153 (27,5)	n.b. [17,3; n.b.]	0,997 [0,692; 1,435] 0,9845
Hypotonie	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,458 [0,475; 4,477] 0,5078
Phlebitis	11/308 (3,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/153 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,989 [0,343, 2,852] 0,9842

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Ergebnisse der Analysen zu häufigen UE (Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) nach MedDRA SOC/PT sind in Tabelle 4-55 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit unter KdD im Vergleich zu Kd für das Auftreten von UE aus den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 1,896 [1,384; 2,599]; p < 0,0001), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]: 1,334 [1,018; 1,748]; p = 0,0367) sowie Erkrankungen des Immunsystems (HR [95 %-KI]: 8,023 [1,071; 60,106]; p = 0,0158).

Bei den UE nach PT kann im KdD-Arm eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Diarrhö (HR [95 %-KI]: 2,163 [1,362; 3,437]; p = 0,0008), infusionsbedingten Reaktionen (HR [95 %-KI]: 4,072 [1,226; 13,527]; p = 0,0133) und peripheren sensorischen Neuropathien (HR [95 %-KI]: 4,599 [1,074; 19,690]; p = 0,0238) im Vergleich zum Kd-Arm festgestellt werden.

Nachfolgend (Abbildung 4-51, Abbildung 4-52, Abbildung 4-53, Abbildung 4-54, Abbildung 4-55 und Abbildung 4-56) werden die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen mit einem signifikanten Gruppenunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Analysen mit nicht signifikantem Gruppenunterschied sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Infusionsbedingte Reaktionen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Periphere sensorische Neuropathie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**		**Kd**		**KdD vs. Kd**
	n/N[a] (%)	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**n/N[a] (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	114/308 (37,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	54/153 (35,3)	n.b. [17,3; n.b.]	1,084 [0,784; 1,500] 0,6336
Thrombozytopenie	75/308 (24,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/153 (16,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,557 [0,990; 2,449] 0,0543
Anämie	51/308 (16,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	22/153 (14,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,123 [0,681; 1,852] 0,6489
Neutropenie	26/308 (8,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	9/153 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,323 [0,619; 2,827] 0,4684
Lymphopenie	21/308 (6,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/153 (7,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,934 [0,450; 1,939] 0,8527
Herzerkrankungen					
Gesamt (SOC)	28/308 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/153 (10,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,722 [0,390; 1,336] 0,2973
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt (SOC)	16/308 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/153 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,400 [0,512; 3,825] 0,5101
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt (SOC)	47/308 (15,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	21/153 (13,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,983 [0,588; 1,646] 0,9498
Fatigue	24/308 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	7/153 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,492 [0,642; 3,467] 0,3484
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	115/308 (37,3)	n.b. [17,5; n.b.]	45/153 (29,4)	n.b. [18,9; n.b.]	1,140 [0,808; 1,610] 0,4551
Pneumonie	41/308 (13,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/153 (8,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,326 [0,710; 2,477] 0,3738

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Untersuchungen					
Gesamt (SOC)	22/308 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/153 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,285 [0,572; 2,889] 0,5420
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt (SOC)	33/308 (10,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/153 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,510 [0,744; 3,066] 0,2504
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	24/308 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/153 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,281 [0,575; 2,856] 0,5432
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)					
Gesamt (SOC)	13/308 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	8/153 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,692 [0,287; 1,673] 0,4115
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt (SOC)	16/308 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	4/153 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,701 [0,568; 5,094] 0,3371
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	20/308 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	5/153 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,812 [0,679; 4,831] 0,2282
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt (SOC)	14/308 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/153 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,450 [0,214; 0,944] 0,0301
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt (SOC)	40/308 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/153 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,318 [0,717; 2,425] 0,3719
Gefäßerkrankungen					
Gesamt (SOC)	60/308 (19,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	25/153 (16,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,041 [0,652; 1,661] 0,8656
Hypertonie	54/308 (17,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	20/153 (13,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,198 [0,717; 2,002] 0,4904

Endpunkt	KdD		Kd		KdD vs. Kd
	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	n/N[a] (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Datenschnitt 14.07.2019. UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2020b)					

Die Ergebnisse der Analysen zu häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) nach MedDRA SOC/PT sind in Tabelle 4-56 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich unter der Behandlung mit KdD im Vergleich zu Kd ein statistisch signifikanter Vorteil beim Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (HR [95 %-KI]: 0,450 [0,214; 0,944]; p = 0,0301).

Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nachfolgend (Abbildung 4-57) werden die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalyse mit einem signifikanten Gruppenunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Analysen mit nicht signifikantem Gruppenunterschied sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Number of Subjects at Risk:

Kd	153	130	106	87	66	56	17	2	0	
KdD	308	282	246	208	186	166	72	14	1	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD**		**Kd**		**KdD vs. Kd**
	n/N[a] (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n/N[a] (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	16/308 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,240 [0,485; 3,170] 0,6534
Herzerkrankungen					
Gesamt (SOC)	28/308 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/153 (7,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,056 [0,525; 2,125] 0,8773
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt (SOC)	23/308 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	6/153 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,729 [0,703; 4,251] 0,2275
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	91/308 (29,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	38/153 (24,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,041 [0,712; 1,521] 0,8345
Pneumonie	38/308 (12,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/153 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,154 [0,625; 2,133] 0,6460
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt (SOC)	8/308 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/153 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,351 [0,138; 0,890] 0,0211
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt (SOC)	34/308 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	15/153 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,028 [0,560; 1,889] 0,9275

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die Ergebnisse der Analysen zu SUE nach MedDRA SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 4-57 dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich unter der Behandlung mit KdD im Vergleich zu Kd eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (HR [95 %-KI]: 0,351 [0,138; 0,890]; p = 0,0211).

Bei den SUE nach PT zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Behandlungsarmen KdD und Kd.

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt. In der folgenden Abbildung (Abbildung 4-58) werden die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalyse mit einem signifikanten Gruppenunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Analysen mit nicht signifikantem Gruppenunterschied sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Nachfolgend sind in Tabelle 4-58 UE nach maximalem CTCAE-Grad deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit – UE nach maximalem CTCAE-Grad – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**KdD (N[a] = 308)** **Patienten mit Ereignis (%)**	**Kd (N[a] = 153)** **Patienten mit Ereignis (%)**
CTCAE-Grad 1	3 (1,0)	6 (3,9)
CTCAE-Grad 2	50 (16,2)	28 (18,3)
CTCAE-Grad 3	164 (53,2)	84 (54,9)
CTCAE-Grad 4	59 (19,2)	21 (13,7)
CTCAE-Grad 5	30 (9,7)	8 (5,2)

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

a: Anzahl der Patienten (Safety-Population)

CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2019c)

Nachfolgend sind in Tabelle 4-59 alle UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten, nach SOC/PT deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten, nach SOC/PT – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	**KdD (N[a] = 308)** **Patienten mit Ereignis (%)**	**Kd (N[a] = 153)** **Patienten mit Ereignis (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,0)	2 (1,3)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	2 (0,6)	2 (1,3)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	17 (5,5)	6 (3,9)
Herzinsuffizienz	6 (1,9)	3 (2,0)
Akute Herzinsuffizienz	2 (0,6)	1 (0,7)
Vorhofflimmern	2 (0,6)	0 (0,0)
Kongestive Herzinsuffizienz	2 (0,6)	0 (0,0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0,0)
Angina pectoris	1 (0,3)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzstillstand	1 (0,3)	0 (0,0)
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiomyopathie	0 (0,0)	1 (0,7)
Extrasystolen	0 (0,0)	1 (0,7)

SOC PT	**KdD (Nª = 308)** **Patienten mit Ereignis (%)**	**Kd (Nª = 153)** **Patienten mit Ereignis (%)**
Augenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,7)
Augenlidödem	1 (0,3)	0 (0,0)
Katarakt	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	1 (0,7)
Obere gastrointestinale Blutung	1 (0,3)	0 (0,0)
Obere Abdominalschmerzen	0 (0,0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,6)	5 (3,3)
Fatigue	6 (1,9)	1 (0,7)
Asthenie	2 (0,6)	2 (1,3)
Tod	0 (0,0)	1 (0,7)
Peripheres Ödem	0 (0,0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,7)
Abnormale Leberfunktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Venöse okklusive Leberkrankheit	0 (0,0)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (4,5)	3 (2,0)
Pneumonie	4 (1,3)	0 (0,0)
Septischer Schock	3 (1,0)	0 (0,0)
Sepsis	2 (0,6)	0 (0,0)
Influenza	1 (0,3)	1 (0,7)
Acinetobacter-Infektion	1 (0,3)	0 (0,0)
Bronchitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Virale Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Cytomegalievirus-Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	0 (0,0)	1 (0,7)
Infektion der Harnwege	0 (0,0)	1 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,7)
Infusionsbedingte Reaktionen	1 (0,3)	0 (0,0)
Humerusfraktur	0 (0,0)	1 (0,7)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (0,7)
Verminderte Auswurffraktion	0 (0,0)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,6)	1 (0,7)
Hyperglykämie	2 (0,6)	0 (0,0)
Tumorlyse-Syndrom	1 (0,3)	1 (0,7)
Verminderter Appetit	1 (0,3)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,6)	4 (2,6)

SOC PT	**KdD (Nª = 308)** **Patienten mit Ereignis (%)**	**Kd (Nª = 153)** **Patienten mit Ereignis (%)**
Plasmazellmyelom	2 (0,6)	2 (1,3)
Lebermetastasen	0 (0,0)	1 (0,7)
Lungenmetastasen	0 (0,0)	1 (0,7)
Pankreaskarzinom	0 (0,0)	1 (0,7)
Transitionalzellkarzinom	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (1,9)	2 (1,3)
Zervikale Radikulopathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Lethargie	1 (0,3)	0 (0,0)
Neuralgie	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Polyneuropathie	1 (0,3)	0 (0,0)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Kognitive Störung	0 (0,0)	1 (0,7)
Kompression des Rückenmarks	0 (0,0)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (1,0)	3 (2,0)
Unruhe	1 (0,3)	1 (0,7)
Hypomanie	1 (0,3)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Manie	0 (0,0)	1 (0,7)
Schlafstörung aufgrund des generellen Gesundheitzustands, Typ Schlaflosigkeit	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	3 (1,0)	6 (3,9)
Akute Nierenschädigung	2 (0,6)	3 (2,0)
Proteinurie	1 (0,3)	2 (1,3)
Nierenfunktionsstörung	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (3,2)	3 (2,0)
Dyspnoe	4 (1,3)	1 (0,7)
Lungenödem	2 (0,6)	2 (1,3)
Lungenhochdruck	2 (0,6)	0 (0,0)
Lungenembolie	1 (0,3)	0 (0,0)
Atemstillstand	1 (0,3)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	4 (1,3)	3 (2,0)
Hypertonie	4 (1,3)	3 (2,0)

Datenschnitt 14.07.2019.

UE (treatment-emergent) sind definiert als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.

a: Anzahl der Patienten (Safety-Population)

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschte Ereignis.

Quelle: (Amgen 2019c)

Nachfolgend sind in Tabelle 4-60 alle relevanten Änderungen der sicherheitsrelevanten Endpunkte zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit – Relevante Änderungen zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**1. Datenschnitt (14.07.2019)**			**2. Datenschnitt (15.06.2020)**		
	Ereignisse KdD vs. Kd	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Ereignisse KdD vs. Kd**	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**p-Wert**
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führendes UE	10,7 vs. 24,2 %	RR = 0,443 [0,289; 0,679]	0,0003	14,0 vs. 24,2 %	RR = 0,577 [0,389; 0,856]	0,0087
≥ 1 schweres AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib						
Akutes Nierenversagen	2,9 vs. 6,5 %	HR = 0,402 [0,163; 0,990]	0,0405	3,2 vs. 6,5 %	HR = 0,436 [0,181; 1,050]	0,0570
Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)	12,3 vs. 5,2 %	HR = 2,166 [1,010; 4,645]	0,0420	14,3 vs. 5,2 %	HR = 2,399 [1,128; 5,103]	0,0190
Infektionen der Atemwege	28,9 vs. 15,7 %	HR = 1,674 [1,066; 2,628]	0,0237	33,8 vs. 16,3 %	HR = 1,823 [1,178; 2,823]	0,0063
≥ 1 SAESI für Carfilzomib						
Akutes Nierenversagen	2,3 vs. 5,9 %	HR = 0,337 [0,125; 0,907]	0,0239	2,9 vs. 5,9 %	HR = 0,410 [0,162; 1,037]	0,0519
Infektionen der Atemwege	24,0 vs. 14,4 %	HR = 1,482 [0,920; 2,387]	0,1031	28,6 vs. 15,0 %	HR = 1,614 [1,019; 2,557]	0,0394
≥ 1 AESI für Daratumumab						
Intravaskuläre Hämolyse	0,6 vs. 3,3 %	HR = 0,169 [0,033; 0,874]	0,0161	1,3 vs. 3,3 %	HR = 0,302 [0,080; 1,136]	0,0607
Häufige UE nach SOC						
Endokrine Erkrankungen	3,6 vs. 5,9 %	HR = 0,472 [0,194; 1,146]	0,0899	3,6 vs. 6,5 %	HR = 0,424 [0,179; 1,003]	0,0444
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort	59,1 vs. 48,4 %	HR = 1,334 [1,018; 1,748]	0,0367	60,7 vs. 51,0 %	HR = 1,285 [0,986; 1,674]	0,0638
Erkrankungen des Immunsystems	5,8 vs. 0,7 %	HR = 8,023 [1,071; 60,106]	0,0158	6,5 vs. 2,0 %	HR = 2,718 [0,806; 9,172]	0,0932

Endpunkt	**1. Datenschnitt (14.07.2019)**			**2. Datenschnitt (15.06.2020)**		
	Ereignisse KdD vs. Kd	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Ereignisse KdD vs. Kd**	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**p-Wert**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81,2 vs. 66,7 %	HR = 1,215 [0,965; 1,531]	0,0973	84,4 vs. 69,3 %	HR = 1,266 [1,008; 1,589]	0,0425
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34,1 vs. 24,2 %	HR = 1,350 [0,928; 1,965]	0,1153	38,6 vs. 24,8 %	HR = 1,443 [1,001; 2,081]	0,0480
Häufige SUE nach SOC						
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2,6 vs. 6,5 %	HR = 0,351 [0,138; 0,890]	0,0211	3,2 vs. 6,5 %	HR = 0,416 [0,173; 1,004]	0,0443
Häufige UE nach PT						
Infusionsbedingte Reaktionen	7,8 vs. 2,0 %	HR = 4,072 [1,226; 13,527]	0,0133	8,1 vs. 2,0 %	HR = 4,176 [1,260; 13,838]	0,0113
Periphere sensorische Neuropathie	6,5 vs. 1,3 %	HR = 4,599 [1,074; 19,690]	0,0238	7,1 vs. 1,3 %	HR = 4,929 [1,158; 20,983]	0,0167
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT						
Thrombozytopenie	24,4 vs. 16,3 %	HR = 1,557 [0,990; 2,449]	0,0543	24,7 vs. 16,3 %	HR = 1,570 [0,999; 2,468]	0,0494

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Die zum ersten Datenschnitt statistisch signifikanten Unterschiede sind bei den folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht mehr signifikant: akutes Nierenversagen (schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib, HR [95 %-KI]: 0,436 [0,181; 1,050]; p = 0,0570), akutes Nierenversagen (schwerwiegende AESI für Carfilzomib, HR [95 %-KI]: 0,410 [0,162; 1,037]; p = 0,0519), intravaskuläre Hämolyse (AESI für Daratumumab, HR [95 %-KI]: 0,302 [0,080; 1,13]; p = 0,0607), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort (UE nach SOC, HR [95 %-KI]: 1,285 [0,986; 1,674]; p = 0,0638) und Erkrankungen des Immunsystems (UE nach SOC, HR [95 %-KI]: 2,718 [0,806; 9,172]; p = 0,0932).

Die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigen zum zweiten Datenschnitt im Gegensatz zum ersten Datenschnitt einen signifikanten Unterschied zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd: Infektionen der Atemwege (SAESI für Carfilzomib, HR [95 %-KI]: 1,614 [1,019; 2,557]; p = 0,0394), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE nach SOC, HR [95 %-KI]: 1,266 [1,008; 1,589]; p = 0,0425), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE nach SOC, HR [95 %-KI]: 1,443 [1,001; 2,081; p = 0,0480) und Thrombozytopenie (UE nach PT, HR [95 %-KI]: 1,570 [0,999; 2,468]; p = 0,0494).

Ein signifikanter Unterschied zugunsten von KdD im Vergleich zu Kd zeigt sich zudem beim Auftreten endokriner Erkrankungen (UE nach SOC, HR [95 %-KI]: 0,424 [0,179; 1,003]; p = 0,0444).

Des Weiteren zeigen sich für die zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führenden UE zum zweiten Datenschnitt leichte Änderungen für die jeweiligen Effektschätzer (RR = 0,577 [0,389; 0,856]; p = 0,0087) sowie auch für Infusionsreaktionen (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) (schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib, HR [95 %-KI]: 2,399 [1,128; 5,103]; p = 0,0190), Infektionen der Atemwege (schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib, HR [95 %-KI]: 1,823 [1,178; 2,823]; p = 0,0063), Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (UE nach SOC, HR [95 %-KI]: 0,416 [0,173; 1,004]; p = 0,0443), infusionsbedingte Reaktionen (UE nach PT, HR [95 %-KI]: 4,176 [1,260; 13,838]; p = 0,0113) und periphere sensorische Neuropathien (UE nach PT, HR [95 %-KI]: 4,929 [1,158; 20,983]; p = 0,0167).

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven zum zweiten Datenschnitt bestätigt. In den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-59, Abbildung 4-60, Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63, Abbildung 4-64, Abbildung 4-65, Abbildung 4-66, Abbildung 4-67, Abbildung 4-68, Abbildung 4-69, Abbildung 4-70, Abbildung 4-71, Abbildung 4-72 und Abbildung 4-73) werden nur die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalyse des zweiten Datenschnitts mit einer relevanten Änderung zum ersten Datenschnitt dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalyse zum zweiten Datenschnitt ohne relevante Änderungen zum ersten Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für SAESI für Carfilzomib – Akutes Nierenversagen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für SAESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Intravaskuläre Hämolyse

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Endokrine Erkrankungen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für SUE nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Infusionsbedingte Reaktionen

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Periphere sensorische Neuropathie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytopenie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Im vorliegenden Dossier werden für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Gesamtüberleben
- PFS (Bewertung durch das IRC)
- ZBnT
- ORR
- Symptomatik
    - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30: Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö
    - Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20: Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung
    - Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Globaler Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
    - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion
    - Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20: Körperbild und Zukunftsperspektive
- Sicherheit
    - Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
    - Gesamtrate SUE
    - Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse
    - Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse

- Zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führenden UE (Gesamtrate)
- Zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führenden UE (Gesamtrate)
- Zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führenden UE (Gesamtrate)
- AESI für Carfilzomib
- Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) von für Carfilzomib
- SAESI für Carfilzomib
- AESI für Daratumumab
- Schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab
- SAESI für Daratumumab
- UE, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC/PT (mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC/PT (mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation)
- SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC/PT (mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation)

Eine Übersicht über die a priori geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen ist der Tabelle 4-61 zu entnehmen. Die Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die oben aufgeführten Endpunkte sind in tabellarischer Form dargestellt (Tabelle 4-62 bis Tabelle 4-93). Eine Detaildarstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse erfolgt bei Vorliegen einer signifikanten Interaktion (p-Wert des Interaktionstests ≤ 0,05) in Tabelle 4-94 bis Tabelle 4-99. Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE nach SOC/PT mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation werden alle Subgruppenergebnisse unabhängig vom p-Wert des Interaktionstests dargestellt (Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101).

Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppe	**OS**	**PFS**	**ZBnT**	**Ansprechen**	**Symptomatik**	**QoL**	**Sicherheit**
Alter	●	●	○	●	○	●/○	●
Geschlecht	●	●	○	●	○	●/○	●
Ethnie	●	●	○	●	○	●/○	●
Region	●	●	○	●	○	●/○	●
ECOG Performance Status	●	●	○	●	○	●/○	●
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie	●	●	○	●	○	●/○	○
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib	●	●	○	●	○	●/○	○
Lenalidomid-Vortherapie	●	●	○	●	○	●/○	○
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid	●	●	○	●	○	●/○	○
IMiD-Vortherapie	●	●	○	●	○	●/○	○
Therapierefraktär gegenüber IMiD	●	●	●	●	○	●/○	○
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss	●	●	●	●	○	●/○	○
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie	●	●	●	●	○	○	○
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss	●	●	●	●	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. ●/○ Nur für ausgewählte Skalen vorgesehen.

OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Quelle: (Amgen 2019b, 2019c)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-62 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte OS, PFS, ZBnT, ORR und MRD-negative CR-Rate

Endpunkt / Subgruppe	OS[a]	PFS[a]	ZBnT[a]	ORR[b]	MRD-negative CR-Rate[b]
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,3410	p = 0,1198	p = 0,1667	p = 0,7930	p = 0,1962
Geschlecht (m, w)	p = 0,6321	p = 0,7914	p = 0,6066	p = 0,8189	p = 0,5392
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,8104	p = 0,8483	p= = 0,8012	p = 0,1651	p = 0,4860
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,8151	**p = 0,0111**	p = 0,5756	p = 0,2020	p = 1,0000
ECOG Performance Status[c] (0-1, 2)	p = 0,3348	**p = 0,0266**	p = 0,4886	p = 0,3937	p = 1,0000
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9815	p = 0,9922	p = 0,8133	p = 0,4310	p = 1,0000
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,8619	p = 0,1970	p = 0,2328	p = 0,8251	p = 0,3776
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1862	p = 0,0990	p = 0,1983	p = 0,1986	p = 0,4969
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,8330	**p = 0,0380**	p = 0,1322	p = 0,5277	p = 0,5256
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,2273	p = 0,3851	p = 0,8086	p = 0,8134	p = 0,1259
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,7501	**p = 0,0120**	p = 0,1688	p = 0,7786	p = 0,5070
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[d] (I oder II, III)	**p = 0,0061**	p = 0,7650	p = 0,8315	p = 0,4751	p = 1,0000
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5769	p = 0,5424	p = 0,8650	p = 0,8594	p = 1,0000
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,2715	p = 0,7193	p = 0,6855	p = 0,1664	p = 1,0000

Endpunkt / Subgruppe	OS[a]	PFS[a]	ZBnT[a]	ORR[b]	MRD-negative CR-Rate[b]
Datenschnitt 14.07.2019. a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten. b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem logistischen Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten. c: Werte zu Studienbeginn. d: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l. dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; w: weiblich, ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Quelle: (Amgen 2020b)					

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30)

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-C30							
	Fatigue	**Übelkeit/ Erbrechen**	**Schmerz**	**Atemnot**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,1671	p = 0,6623	p = 0,1053	**p = 0,0324**	p = 0,2105	p = 0,9353	p = 0,1436	p = 0,3895
Geschlecht (m, w)	p = 0,6638	p = 0,6234	p = 0,7426	p = 0,5465	p = 0,2506	p = 0,6450	p = 0,9580	p = 0,9469
Ethnie (kaukasisch, nicht-kaukasisch)	p = 0,2723	p = 0,6627	p = 0,7236	p = 0,6394	p = 0,5208	p = 0,2364	p = 0,4875	p = 0,9990
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,3541	p = 0,9527	p = 0,3777	**p = 0,0029**	p = 0,7318	p = 0,5060	p = 0,1083	p = 0,1774
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,5594	p = 0,6812	p = 0,8603	p = 0,9691	p = 0,6903	p = 0,9751	p = 0,7086	p = 0,3921
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,0976	p = 0,9191	p = 0,6494	p = 0,3143	p = 0,3975	p = 0,3615	**p = 0,0092**	p = 0,7574
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,7735	p = 0,5500	p = 0,1591	p = 0,9492	p = 0,7825	p = 0,8982	p = 0,1857	p = 0,8764
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3154	p = 0,4207	p = 0,2225	p = 0,6772	p = 0,6454	p = 0,1541	p = 0,2113	p = 0,6730

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-C30							
	Fatigue	**Übelkeit/ Erbrechen**	**Schmerz**	**Atemnot**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,2410	p = 0,2925	p = 0,0880	p = 0,6250	p = 0,7179	p = 0,6409	p = 0,6300	p = 0,2924
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,4868	p = 0,4507	p = 0,2076	p = 0,3950	p = 0,7167	**p = 0,0370**	p = 0,7343	p = 0,3357
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,0625	p = 0,3044	p = 0,0906	p = 0,9967	p = 0,3149	p = 0,4335	p = 0,3707	p = 0,3143
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,6655	**p = 0,0190**	p = 0,6130	p = 0,1627	p = 0,1338	p = 0,5770	p = 0,0751	**p = 0,0238**
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,0716	p = 0,6575	p = 0,5468	p = 0,2687	p = 0,6628	p = 0,3578	**p = 0,0177**	p = 0,6142
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,3891	p = 0,5762	p = 0,4301	p = 0,2609	p = 0,7398	p = 0,5138	p = 0,6016	p = 0,5413

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-C30							
	Fatigue	**Übelkeit/ Erbrechen**	**Schmerz**	**Atemnot**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
Datenschnitt 14.07.2019. a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten. b: Werte zu Studienbeginn. c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l. dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich. Quelle: (Amgen 2020b)								

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (MMRM des EORTC QLQ-C30)

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-C30							
	Fatigue	**Übelkeit/ Erbrechen**	**Schmerz**	**Atemnot**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,7429	p = 0,5175	p = 0,5213	p = 0,2615	p = 0,7099	p = 0,9375	p = 0,0595	p = 0,3468
Geschlecht (m, w)	p = 0,2395	p = 0,4433	p = 0,8430	p = 0,8179	p = 0,4309	p = 0,3945	p = 0,1970	p = 0,5505
Ethnie (kaukasisch, nicht-kaukasisch)	p = 0,6437	p = 0,7435	p = 0,6607	**p = 0,0296**	p = 0,8912	p = 0,5184	p = 0,4614	p = 0,4684
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,2984	p = 0,9812	p = 0,7518	p = 0,3387	p = 0,3477	p = 0,9742	p = 0,8868	p = 0,1419
ECOG Performance Status[a] (0-1, 2)	p = 0,6878	p = 0,7424	p = 0,7936	p = 0,0811	p = 0,4416	p = 0,8358	p = 0,7997	p = 0,0844
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,0888	p = 0,7052	p = 0,3045	p = 0,0614	p = 0,1598	p = 0,1528	**p = 0,0403**	p = 0,9601
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,4492	p = 0,8257	p = 0,3450	p = 0,7743	p = 0,3256	p = 0,7587	**p = 0,0444**	p = 0,9599
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7997	p = 0,9776	p = 0,7977	p = 0,5080	p = 0,7313	p = 0,3488	p = 0,7328	p = 0,6297
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,5102	**p = 0,0045**	p = 0,1998	p = 0,2179	p = 0,6664	p = 0,5385	p = 0,0852	p = 0,6115

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-C30							
	Fatigue	**Übelkeit/ Erbrechen**	**Schmerz**	**Atemnot**	**Schlaf-losigkeit**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhö**
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5590	p = 0,9945	p = 0,2840	p = 0,3041	p = 0,7908	p = 0,9610	p = 0,5374	p = 0,6143
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,3644	p = 0,3246	p = 0,6399	p = 0,7175	p = 0,6447	p = 0,8038	p = 0,1031	p = 0,5999
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[b] (I oder II, III)	p = 0,3345	**p = 0,0253**	p = 0,3702	p = 0,2419	p = 0,3317	p = 0,1737	p = 0,7966	p = 0,2200
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,0609	p = 0,3579	p = 0,1843	**p = 0,0311**	p = 0,2842	p = 0,1585	p = 0,0974	p = 0,8341
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,3981	p = 0,3369	p = 0,5531	p = 0,5040	p = 0,2442	p = 0,9095	p = 0,4936	p = 0,9395

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate.

a: Werte zu Studienbeginn.

b: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bzw. ≥ 7 Punkte im EQ-5D VAS)

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**EORTC QLQ-MY20**		**EQ-5D VAS**	
	Krankheits-symptome	**Nebenwirkungen der Behandlung**	**10 Punkte**	**7 Punkte**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,2822	p = 0,0882	p = 0,6271	p = 0,9973
Geschlecht (m, w)	p = 0,9699	p = 0,2290	p = 0,9284	p = 0,6247
Ethnie (kaukasisch, nicht-kaukasisch)	p = 0,4551	p = 0,1331	p = 0,7680	p = 0,5860
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,9927	p = 0,8935	p = 0,9237	p = 0,5335
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,2909	p = 0,7011	p = 0,4302	p = 0,3461
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7227	p = 0,6180	p = 0,6914	p = 0,8871
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,3430	p = 0,9453	p = 0,9482	p = 0,9828
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1715	p = 0,7987	p = 0,1408	p = 0,0766
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,1585	p = 0,8330	p = 0,1833	p = 0,1605
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9286	p = 0,3112	p = 0,1471	p = 0,1599
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,1255	p = 0,8086	p = 0,0532	**p = 0,0414**
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,7099	p = 0,7187	p = 0,9473	p = 0,8100
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7422	p = 0,5901	p = 0,6278	p = 0,8237

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-MY20		EQ-5D VAS	
	Krankheits-symptome	**Nebenwirkungen der Behandlung**	**10 Punkte**	**7 Punkte**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,5095	p = 0,9196	p = 0,2906	p = 0,3603

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: Werte zu Studienbeginn.

c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts Symptomatik (MMRM des EORTC QLQ-MY20 und der EQ-5D VAS)

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-MY20		EQ-5D VAS
	Krankheits-symptome	**Nebenwirkungen der Behandlung**	
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,2616	p = 0,8733	p = 0,8196
Geschlecht (m, w)	p = 0,9041	p = 0,7202	p = 0,2487
Ethnie (kaukasisch, nicht-kaukasisch)	p = 0,1733	p = 0,1584	p = 0,6536
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,9195	p = 0,4924	p = 0,6658
ECOG Performance Status[a] (0-1, 2)	p = 0,1791	p = 0,3393	p = 0,6257
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,4335	p = 0,0756	p = 0,9076

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-MY20		EQ-5D VAS
	Krankheits-symptome	**Nebenwirkungen der Behandlung**	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,1713	p = 0,9058	p = 0,4915
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7211	p = 0,6526	p = 0,6633
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,6418	p = 0,5923	p = 0,9378
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5578	p = 0,9503	p = 0,4049
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,8002	p = 0,9743	p = 0,4446
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[b] (I oder II, III)	p = 0,4707	p = 0,5027	p = 0,8792
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1759	**p = 0,0374**	p = 0,9928
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,4572	p = 0,7033	p = 0,3474

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate.

a: Werte zu Studienbeginn.

b: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30)

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-C30					
	Gesamtgesund-heitszustand/ Lebensqualität	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,6917	p = 0,5028	p = 0,7736	p = 0,7211	p = 0,5097	p = 0,2145
Geschlecht (m, w)	p = 0,8446	p = 0,9171	p = 0,6911	p = 0,3406	p = 0,1822	p = 0,5646
Ethnie (kaukasisch, nicht-kaukasisch)	p = 0,2393	p = 0,1729	p = 0,8623	p = 0,3233	p = 0,9714	p = 0,6394
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,8358	p = 0,3023	p = 0,1372	p = 0,8240	p = 0,1313	p = 0,2924
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,9726	p = 0,9724	p = 0,4684	p = 0,7187	p = 0,9914	p = 0,9830
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9183	p = 0,7078	p = 0,4193	p = 0,1285	p = 0,6978	p = 0,2089
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,6638	p = 0,3813	p = 0,2704	p = 0,1412	p = 0,8796	p = 0,8782
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,2381	p = 0,2170	p = 0,1974	p = 0,3908	p = 0,8960	p = 0,9075

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-C30					
	Gesamtgesund-heitszustand/ Lebensqualität	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,4573	p = 0,2529	p = 0,1805	p = 0,3747	p = 0,9506	p = 0,5794
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,2597	p = 0,4889	p = 0,0781	p = 0,4256	p = 0,9155	p = 0,1607
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9465	p = 0,3093	p = 0,0681	p = 0,4477	p = 0,7544	p = 0,8597
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,5229	p = 0,7998	p = 0,7776	p = 0,6066	p = 0,6841	p = 0,7449
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9977	p = 0,7500	p = 0,3322	p = 0,1778	p = 0,5861	p = 0,1671
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9652	p = 0,8923	p = 0,3454	p = 0,3461	p = 0,5987	p = 0,4226

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-C30					
	Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: Werte zu Studienbeginn.

c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM des EORTC QLQ-C30)

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-C30					
	Gesamtgesund-heitszustand/ Lebensqualität	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,4170	p = 0,2089	p = 0,8624	p = 0,6161	**p < 0,0001**	**p = 0,0242**
Geschlecht (m, w)	**p = 0,0470**	p = 0,5768	p = 0,6298	p = 0,8169	p = 0,2205	p = 0,6171
Ethnie (kaukasisch, nicht-kaukasisch)	p = 0,5714	p = 0,5541	p = 0,5105	p = 0,4329	p = 0,2671	p = 0,6610
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,8718	p = 0,3431	p = 0,7895	p = 0,8912	p = 0,5481	p = 0,2928
ECOG Performance Status[a] (0-1, 2)	p = 0,8929	p = 0,5793	p = 0,4171	p = 0,4381	p = 0,7295	p = 0,9592
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5927	p = 0,2091	p = 0,5312	p = 0,3235	p = 0,8880	p = 0,8437
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,7552	p = 0,0983	**p = 0,0367**	p = 0,5985	p = 0,4712	p = 0,9215
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6667	p = 0,7871	p = 0,6610	p = 0,8044	p = 0,4545	p = 0,7020

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-C30					
	Gesamtgesund-heitszustand/ Lebensqualität	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,5113	p = 0,7392	p = 0,8087	p = 0,7805	p = 0,8618	p = 0,9562
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,2149	p = 0,8469	p = 0,7907	p = 0,5534	p = 0,8900	p = 0,5408
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,1323	p = 0,9025	p = 0,9366	p = 0,7496	p = 0,9316	p = 0,7739
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[b] (I oder II, III)	p = 0,9278	p = 0,0656	p = 0,4680	p = 0,4716	p = 0,4917	p = 0,1507
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1867	p = 0,2757	p = 0,7106	p = 0,6340	p = 0,4597	p = 0,7403
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,4702	p = 0,7382	p = 0,7625	p = 0,7594	**p = 0,0002**	p = 0,7401

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-C30					
	Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität	**Physische Funktion**	**Rollenfunktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate.

a: Werte zu Studienbeginn.

b: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-MY20)

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-MY20	
	Körperbild	**Zukunftsperspektive**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9834	p = 0,4606
Geschlecht (m, w)	p = 0,7247	p = 0,8244
Ethnie (kaukasisch, nicht-kaukasisch)	p = 0,4476	p = 0,8579
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,8069	p = 0,0983
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,3043	p = 0,5403
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1836	p = 0,5531
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,4390	p = 0,3482
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3768	p = 0,9859
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,4311	p = 0,8743
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1739	p = 0,1446
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,3028	p = 0,6468
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,9443	p = 0,8666
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1619	p = 0,4656
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,3430	p = 0,9298

Endpunkt[a] / Subgruppe	EORTC QLQ-MY20	
	Körperbild	**Zukunftsperspektive**
Datenschnitt 14.07.2019. a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten. b: Werte zu Studienbeginn. c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l. dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich Quelle: (Amgen 2020b)		

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM des EORTC QLQ-MY20)

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-MY20	
	Körperbild	**Zukunftsperspektive**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,7598	p = 0,5519
Geschlecht (m, w)	p = 0,2466	p = 0,3388
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,0762	p = 0,9336
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,8674	p = 0,5313
ECOG Performance Status[a] (0-1, 2)	p = 0,5610	p = 0,7039
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5124	p = 0,8966
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,4164	p = 0,3035
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6420	p = 0,4134
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,7249	p = 0,3686

Endpunkt / Subgruppe	EORTC QLQ-MY20	
	Körperbild	**Zukunftsperspektive**
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5870	p = 0,7300
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,6997	p = 0,4042
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[b] (I oder II, III)	p = 0,7030	p = 0,8631
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,4443	p = 0,4967
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,2247	p = 0,1133

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate.

a: Werte zu Studienbeginn.

b: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE)

Endpunkt[a] / Subgruppe	Gesamtrate UE	Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Gesamtrate SUE	Gesamtrate UE ohne Progressions-ereignisse	Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressions-ereignisse	Gesamtrate SUE ohne Progressions-ereignisse
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,2575	p = 0,2660	p = 0,7927	p = 0,2575	p = 0,2727	p = 0,7876
Geschlecht (m, w)	p = 0,2501	p = 0,9272	p = 0,7543	p = 0,2501	p = 0,8917	p = 0,6843
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,4530	p = 0,4843	p = 0,7462	p = 0,4530	p = 0,4729	p = 0,7974
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,2723	p = 0,9259	p = 0,7707	p = 0,2723	p = 0,9091	p = 0,7266
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,8232	p = 0,3390	p = 0,4413	p = 0,8232	p = 0,3446	p = 0,4355
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3526	p = 0,8163	p = 0,7408	p = 0,3526	p = 0,8253	p = 0,7342
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,4727	p = 0,4496	p = 0,6463	p = 0,4727	p = 0,4145	p = 0,5759
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,2973	p = 0,2047	p = 0,9765	p = 0,2973	p = 0,1915	p = 0,9575

Endpunkt[a] / Subgruppe	Gesamtrate UE	Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Gesamtrate SUE	Gesamtrate UE ohne Progressions-ereignisse	Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressions-ereignisse	Gesamtrate SUE ohne Progressions-ereignisse
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,8814	p = 0,8857	p = 0,3566	p = 0,8814	p = 0,9162	p = 0,4088
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,8123	p = 0,5650	p = 0,7838	p = 0,8123	p = 0,5796	p = 0,7812
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9390	p = 0,7306	p = 0,4357	p = 0,9390	p = 0,7055	p = 0,4417
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,1901	p = 0,8659	p = 0,4979	p = 0,1901	p = 0,8720	p = 0,6596
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,8250	p = 0,4263	p = 0,3804	p = 0,8250	p = 0,4314	p = 0,3769
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9674	p = 0,9222	p = 0,9067	p = 0,9674	p = 0,9425	p = 0,8985

Endpunkt[a] / Subgruppe	Gesamtrate UE	Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Gesamtrate SUE	Gesamtrate UE ohne Progressions-ereignisse	Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressions-ereignisse	Gesamtrate SUE ohne Progressions-ereignisse
Datenschnitt 14.07.2019. a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten. b: Werte zu Studienbeginn. c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l. CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich. Quelle: (Amgen 2020b)						

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führende UE)

Endpunkt[a] / Subgruppe	Zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führendes UE	Zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führendes UE
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,8026	p = 0,9590	p = 0,9767
Geschlecht (m, w)	**p = 0,0466**	**p = 0,0285**	p = 0,4220
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,0725	p = 0,0608	p = 0,2073
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,7293	p = 0,7793	p = 0,5198
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,2216	p = 0,4046	**p = 0,0498**
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,8891	p = 0,9649	p = 0,6620
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,2807	p = 0,1843	**p = 0,0279**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1501	p = 0,3470	p = 0,5462
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,4747	p = 0,4996	p = 0,6338
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7781	p = 0,5794	p = 0,6661
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,6850	p = 0,6460	p = 0,3174
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,3740	p = 0,2599	p = 0,9724
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3751	p = 0,5582	p = 0,4271

Endpunkt[a] / Subgruppe	Zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führendes UE	Zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führendes UE
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9541	p = 0,8537	p = 0,2785

Datenschnitt 14.07.2019.

Da Daratumumab nur im KdD-Arm verabreicht wurde und nicht im Kd-Arm, wurde der Endpunkt ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Daratumumab führendes UE nicht untersucht.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem logistischen Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: Werte zu Studienbeginn.

c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib)

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizenz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9889	p = 0,8411	p = 0,3886	p = 0,9922	p = 0,1114	p = 0,2129
Geschlecht (m, w)	p = 0,1511	p = 0,9926	p = 0,5078	p = 0,9944	p = 0,5246	p = 0,4070
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,2341	p = 0,9941	p = 0,8200	p = 1,0000	p = 0,9707	p = 0,9999
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,3049	p = 0,8621	p = 0,7154	p = 0,9942	p = 0,6196	p = 0,6379
ECOG Performance Status[c] (0-1, 2)	p = 0,9869	p = 0,9878	p = 0,9881	p = 0,9999	p = 0,4235	p = 0,9901
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7132	p = 0,9867	p = 0,9943	p = 0,8624	p = 0,3905	p = 0,6329
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,8010	p = 0,0809	p = 0,9519	p = 0,9923	p = 0,1450	p = 0,2504
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6588	p = 0,9131	p = 0,6221	p = 0,8627	p = 0,6147	p = 0,5929

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizenz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9786	p = 0,6141	p = 0,5733	p = 0,4925	p = 0,6847	p = 0,7906
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,8908	p = 0,9281	p = 0,9866	p = 0,9918	p = 0,3653	p = 0,8723
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,3557	p = 0,4360	p = 0,8839	p = 0,4268	p = 0,2575	p = 0,7138
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,6420	p = 0,9645	p = 0,1816	p = 0,9948	p = 0,9031	p = 0,6542
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,8745	p = 0,9898	p = 0,8329	p = 0,5493	p = 0,2274	p = 0,3643
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,5028	p = 0,1039	p = 0,1942	p = 0,4722	p = 0,4919	p = 0,5015

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizenz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: HLT: High Level term.

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leber-schadenbedingte Zustände[c]**	**Hepatitis B Reaktivierung[d]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,4533	p = 0,1811	p = 0,5166	p = 0,7913	p = 0,7878	p = 0,9995
Geschlecht (m, w)	p = 0,1980	p = 0,6200	p = 0,8768	**p = 0,0499**	p = 0,9927	p = 0,9993
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,3041	p = 0,8918	p = 0,2947	p = 0,1356	p = 0,9367	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,5702	p = 0,9181	p = 0,6181	p = 0,8432	p = 0,9590	p = 1,0000
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 0,3305	p = 0,6829	p = 0,5202	p = 0,9844	p = 0,9917	p = n.b.
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,0523	p = 0,6094	p = 0,1238	p = 0,5403	p = 0,9922	p = 0,9995
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,4409	p = 0,9655	p = 0,3068	**p = 0,0426**	p = 0,8477	p = 0,9993

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leber-schadenbedingte Zustände[c]**	**Hepatitis B Reaktivierung[d]**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9823	p = 0,1878	p = 0,5505	p = 0,0872	p = 0,7666	p = 0,9992
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,6467	p = 0,6321	p = 0,6582	p = 0,4719	p = 0,9932	p = 0,9992
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6762	p = 0,5369	p = 0,9318	p = 0,2292	p = 0,8835	p = 0,9992
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,4641	p = 0,8776	p = 0,9228	p = 0,6798	p = 0,0935	p = 0,9992
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 0,1182	p = 0,5191	p = 0,5871	p = 0,2083	p = 0,9899	p = 0,9994
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	**p = 0,0257**	p = 0,8542	p = 0,2173	p = 0,9884	p = 0,9909	p = 0,9995

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leber-schadenbedingte Zustände[c]**	**Hepatitis B Reaktivierung[d]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,4791	p = 0,9018	p = 0,2876	p = 0,9539	p = 0,5365	p = 0,9993

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Hypertonie[b]	**Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)**	**Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)**	**Interstitielle Lungenkrankheit[b]**	**Ischämische Herzkrankheit[b]**	**Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[b]**
Alter (≤ 75J., > 75 J.)	p = 0,6370	p = 0,4560	p = 0,9869	p = 0,4933	p = 0,5756	p = 0,5118
Geschlecht (m, w)	p = 0,9857	p = 0,9313	p = 0,9853	p = 0,9920	p = 0,6662	p = 0,3879
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,6731	p = 0,3316	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,4725	p = 0,9335
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,4303	p = 0,4151	p = 0,9998	p = 0,8825	p = 0,9999	p = 0,3824
ECOG Performance Status[d] (0-1, 2)	p = 0,4816	p = 0,2209	p = 0,9908	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,5254
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3677	p = 0,8609	p = 0,9904	p = 0,9929	p = 0,9921	p = 0,6460
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,8536	p = 0,7060	p = 0,9889	p = 0,7745	p = 0,9876	p = 0,1238

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Hypertonie[b]	**Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)**	**Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)**	**Interstitielle Lungenkrankheit[b]**	**Ischämische Herzkrankheit[b]**	**Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[b]**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3572	p = 0,6419	p = 0,9867	p = 0,8542	p = 0,1348	p = 0,9674
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,8954	**p = 0,0289**	p = 0,9896	p = 0,4029	p = 0,4255	p = 0,6477
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3925	p = 0,6432	p = 0,9887	p = 0,9943	p = 0,4111	p = 0,7821
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,8244	p = 0,1017	p = 0,9885	p = 0,9919	p = 0,8588	p = 0,6495
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,3250	p = 0,2851	p = 0,9886	p = 0,3062	p = 0,8285	p = 0,2884
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,0659	p = 0,3345	p = 0,9910	p = 0,9949	p = 0,9895	p = 0,8623

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Hypertonie[b]	**Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)**	**Infusionsreaktion[c] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)**	**Interstitielle Lungenkrankheit[b]**	**Ischämische Herzkrankheit[b]**	**Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[b]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,5627	p = 0,4996	p = 0,9861	p = 0,9931	p = 0,5982	p = 0,4062

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Myokardinfarkt[b]	**Periphere Neuropathie[b]**	**Pulmonale Hypertonie[b]**	**Respiratorisches Versagen[b]**	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalo-pathiesyndrom[d]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9948	p = 0,5655	p = 0,9927	p = 1,0000	p = 0,5945	p = 0,3623
Geschlecht (m, w)	p = 0,9942	p = 0,7822	p = 0,9934	p = 0,9952	p = 0,6472	p = 0,6665
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 0,5554	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,4090	p = 0,1884
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 0,3791	p = 0,5096	p = 1,0000	p = 0,7611	p = 0,9022
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 1,0000	p = 0,9850	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,6919	p = 0,9869
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,7815	p = 0,6388	p = 1,0000	p = 0,4372	p = 0,3584
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,9949	p = 0,7079	p = 0,9933	p = 0,9953	p = 0,3640	p = 0,9859
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9951	p = 0,7672	p = 0,2612	p = 0,9953	p = 0,7023	p = 0,7684

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Myokardinfarkt[b]	**Periphere Neuropathie[b]**	**Pulmonale Hypertonie[b]**	**Respiratorisches Versagen[b]**	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalo-pathiesyndrom[d]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9960	p = 0,2126	p = 0,6867	p = 0,9958	p = 0,2234	p = 0,5720
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9957	p = 0,1010	p = 0,4116	p = 0,9940	p = 0,4619	p = 0,7587
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9943	p = 0,1547	p = 0,7774	p = 0,9945	p = 0,2950	p = 0,2877
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 0,9946	p = 0,6666	p = 0,9939	p = 0,9958	**p = 0,0016**	p = 0,4381
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9088	p = 0,9137	p = 1,0000	p = 0,6893	p = 0,9890
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9947	p = 0,8783	p = 0,3733	p = 0,9955	p = 0,9536	p = 0,5894

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib					
	Myokardinfarkt[b]	**Periphere Neuropathie[b]**	**Pulmonale Hypertonie[b]**	**Respiratorisches Versagen[b]**	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalo-pathiesyndrom[d]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: HLGT: High Level Group Term.

d: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib	
	Torsade de pointes / QT-Verlängerung[b]	**Tumorlyse-Syndrom[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9992	p = 1,0000
Geschlecht (m, w)	p = 0,9989	p = 0,9952
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000
ECOG Performance Status[c] (0-1, 2)	p = 0,9996	p = 0,9999
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9992	p = 1,0000
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,9989	p = 0,9955
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9992	p = 0,9948
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9990	p = 0,9957
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9989	p = 0,9960
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9991	p = 0,9951
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[d] (I oder II, III)	p = 0,9991	p = 0,9956
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9992	p = 0,9999

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Carfilzomib	
	Torsade de pointes / QT-Verlängerung[b]	**Tumorlyse-Syndrom[b]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 1,0000	p = 0,9950

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: Werte zu Studienbeginn.

d: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib)

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizenz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9915	p = 0,5577	p = 0,8901	p = 0,9975	p = 0,9999	p = 0,5313
Geschlecht (m, w)	p = 0,3050	p = 0,9932	p = 0,6248	p = 0,9999	p = 0,4679	p = 0,1667
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,2019	p = 0,9423	p = 0,3843	p = 1,0000	p = 0,9686	p = 0,8139
ECOG Performance Status[c] (0-1, 2)	p = 0,9919	p = 0,9936	p = 0,9910	p = 0,9999	p = 0,5748	p = 0,9997
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,8027	p = 0,9911	p = 0,3029	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,8882
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,1836	p = 0,7274	p = 0,3324	p = 0,9999	p = 0,8196	p = 0,9886
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9188	p = 0,9560	p = 0,4822	p = 0,9972	p = 0,1661	p = 0,9585

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizenz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9179	p = 0,3597	p = 0,7813	p = 0,9974	p = 0,9911	p = 0,8934
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9382	p = 0,4705	p = 0,7309	p = 0,9999	p = 0,9882	p = 0,8041
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,5030	p = 0,8080	p = 0,6604	p = 0,9963	p = 0,2672	p = 0,5025
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,2142	p = 0,9926	p = 0,2503	p = 0,9999	p = 0,5929	p = 0,9248
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5243	p = 0,9897	p = 0,6155	p = 1,0000	p = 0,9932	p = 0,7959
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,3337	p = 0,3129	p = 0,3384	p = 0,9999	p = 0,9876	p = 0,4537

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizenz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: HLT: High Level term.

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib**					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leber-schadenbedingte Zustände[c]**	**Hypertonie[c]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9046	p = 0,1031	p = 0,7222	p = 0,9925	p = 1,0000	p = 0,9262
Geschlecht (m, w)	p = 0,0604	p = 0,5901	p = 0,8903	p = 0,3745	p = 0,9959	p = 0,5054
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,6712	p = 0,9708	p = 0,3915	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,4774
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,5647	p = 0,9723	p = 0,7239	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,5990
ECOG Performance Status[d] (0-1, 2)	p = 0,1637	p = 0,9249	p = 0,5105	p = 0,9931	p = 0,9949	p = 0,2114
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3180	p = 0,8205	p = 0,9503	p = 0,4192	p = 1,0000	p = 0,2667
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,2914	p = 0,9073	p = 0,4442	p = 0,1642	p = 0,9954	p = 0,3030

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leber-schadenbedingte Zustände[c]**	**Hypertonie[c]**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9937	**p = 0,0367**	p = 0,8331	p = 0,5782	p = 0,9947	p = 0,0903
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,7707	p = 0,1574	p = 0,5782	p = 0,3796	p = 1,0000	p = 0,5955
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7180	p = 0,4316	p = 0,4463	p = 0,8988	p = 0,9960	p = 0,9715
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,8878	p = 0,3574	p = 0,6809	p = 0,4467	p = 0,9953	p = 0,5613
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	**p = 0,0243**	p = 0,7735	p = 0,3515	p = 0,9141	p = 0,9999	p = 0,1209
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,3691	p = 0,7157	p = 0,7296	p = 0,2433	p = 1,0000	p = 0,0550

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leber-schadenbedingte Zustände[c]**	**Hypertonie[c]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,5060	p = 0,2837	p = 0,6807	p = 0,9896	p = 0,9953	p = 0,9096

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib**					
	Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)	**Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)**	**Interstitielle Lungenkrankheit[c]**	**Ischämische Herzkrankheit[c]**	**Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[c]**	**Myokardinfarkt[c]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,8479	p = 0,9948	p = 0,9999	p = 0,6370	p = 0,9923	p = 0,9948
Geschlecht (m, w)	p = 0,9596	p = 0,9930	p = 1,0000	p = 0,5422	p = 0,9910	p = 0,9942
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,9551	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,4752	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,9189	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000
ECOG Performance Status[c] (0-1, 2)	p = 0,2307	p = 0,9998	p = 0,9993	p = 1,0000	p = 0,1603	p = 1,0000
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5214	p = 0,9936	p = 0,9999	p = 0,9932	p = 0,9364	p = 1,0000
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,4394	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,9893	p = 0,5308	p = 0,9949

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)	**Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)**	**Interstitielle Lungenkrankheit[c]**	**Ischämische Herzkrankheit[c]**	**Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[c]**	**Myokardinfarkt[c]**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6094	p = 0,9938	p = 1,0000	p = 0,3861	p = 0,9339	p = 0,9951
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,7218	p = 0,9999	p = 0,9982	p = 0,7419	p = 0,7339	p = 0,9960
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7037	p = 0,9950	p = 0,9998	p = 0,4042	p = 0,7569	p = 0,9957
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,8446	p = 0,9949	p = 0,9982	p = 0,7879	p = 0,9509	p = 0,9943
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,4436	p = 0,9943	p = 1,0000	p = 0,7033	p = 0,3729	p = 0,9946
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1408	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,9935	p = 0,6083	p = 1,0000
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9180	p = 0,9938	p = 1,0000	p = 0,5549	p = 0,2433	p = 0,9947

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)	**Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)**	**Interstitielle Lungenkrankheit[c]**	**Ischämische Herzkrankheit[c]**	**Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome[c]**	**Myokardinfarkt[c]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Periphere Neuropathie[b]	**Pulmonale Hypertonie[b]**	**Respiratorisches Versagen[b]**	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom[d]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9991	p = 0,9991	p = 1,0000	p = 0,6776	p = 0,9999	p = 1,0000
Geschlecht (m, w)	p = 0,9999	p = 0,9987	p = 0,9952	p = 0,5102	p = 1,0000	p = 0,9952
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,8861	p = 1,0000	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,4840	p = 1,0000	p = 1,0000
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 0,9997	p = 0,9995	p = 1,0000	p = 0,9823	p = 0,9994	p = 0,9999
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9991	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,4476	p = 0,9987	p = 1,0000
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9953	p = 0,4966	p = 1,0000	p = 0,9955
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9986	p = 1,0000	p = 0,9953	p = 0,8609	p = 0,9999	p = 0,9948

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Periphere Neuropathie[b]	**Pulmonale Hypertonie[b]**	**Respiratorisches Versagen[b]**	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom[d]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9986	p = 1,0000	p = 0,9958	p = 0,2199	p = 0,9999	p = 0,9957
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 0,9940	p = 0,6392	p = 1,0000	p = 0,9960
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9945	p = 0,2471	p = 0,9999	p = 0,9951
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 0,9990	p = 0,9999	p = 0,9958	p = 0,6270	p = 1,0000	p = 0,9956
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9991	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,6043	p = 0,9986	p = 0,9999
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9987	p = 1,0000	p = 0,9955	p = 0,7013	p = 1,0000	p = 0,9950

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib					
	Periphere Neuropathie[b]	**Pulmonale Hypertonie[b]**	**Respiratorisches Versagen[b]**	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom[d]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: HLGT: High Level Group Term.

d: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib)

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizienz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9926	p = 0,9535	p = 0,2561	p = 0,9993	p = 0,9935	p = 0,9923
Geschlecht (m, w)	p = 0,4261	p = 0,9943	p = 0,7691	p = 0,9989	p = 0,2724	p = 0,1927
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,9999	p = 0,8923	p = 0,9306	p = 1,0000	p = 0,7242	p = 0,9490
ECOG Performance Status[d] (0-1, 2)	p = 0,9919	p = 0,9931	p = 0,9912	p = 0,9998	p = 0,4940	p = 0,9916
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6641	p = 0,9929	p = 0,9875	p = 0,9999	p = 0,9997	p = 0,9924
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,5471	p = 0,6826	p = 0,2118	p = 0,9999	p = 0,7677	p = 0,2801
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,7185	p = 0,9937	p = 0,2439	p = 1,0000	p = 0,2089	p = 0,9353

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizienz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,5825	p = 0,3392	p = 0,3879	p = 0,9999	p = 0,3001	p = 0,8662
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9196	p = 0,4928	p = 0,7066	p = 0,9989	p = 0,9918	p = 0,6919
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,1313	p = 0,8322	p = 0,3294	p = 1,0000	p = 0,3537	p = 0,7188
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,9891	p = 0,9919	p = 0,2445	p = 0,9999	p = 0,5510	p = 0,2528
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9109	p = 0,9923	p = 0,2917	p = 0,9999	p = 0,9916	p = 0,9893
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,8407	p = 0,8475	p = 0,4805	p = 0,9989	p = 0,7618	p = 0,5369

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Akutes Nierenversagen[b]	**Herzrhythmus-störungen[b]**	**Herzinsuffizienz[b]**	**Kardiomyopathie[b]**	**Dyspnoe[c]**	**Embolie- und Thrombose-ereignisse[b]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: HLT: High Level term.

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Hypertonie[c]**	**Infusionsreaktion[d] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,9926	p = 0,9997	p = 1,0000
Geschlecht (m, w)	p = 0,9938	p = 0,9956	p = 0,9947	p = 0,1803	p = 0,7185	p = 0,9938
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,7106
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9985	p = 1,0000
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,9931	p = 0,9999	p = 0,9950
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,9908	p = 0,9938	p = 0,5116
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,9926	p = 1,0000	p = 0,9931	p = 0,1669	p = 0,9948	p = 0,4276

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Hypertonie[c]**	**Infusionsreaktion[d] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9930	p = 0,9956	p = 0,9999	p = 0,5825	p = 0,8068	p = 0,8052
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9939	p = 0,9961	p = 0,9999	p = 0,3761	p = 0,7090	p = 0,3920
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9945	p = 0,9964	p = 0,9940	p = 0,9040	p = 0,9948	p = 0,9950
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9936	p = 0,9959	p = 0,9942	p = 0,4404	p = 0,6528	p = 0,6412
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 0,9948	p = 0,9965	p = 0,9958	p = 0,9264	p = 0,8425	p = 0,9999
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,9935	p = 0,9935	p = 0,3712

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Hämatopoetische Erythropenie[b]	**Hämatopoetische Leukopenie[c]**	**Hämatopoetische Thrombo-zytopenie[c]**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Hypertonie[c]**	**Infusionsreaktion[d] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9922	p = 0,9956	p = 0,9943	p = 0,6075	p = 0,7033	p = 0,9932

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)	**Interstitielle Lungenkrankheit[c]**	**Ischämische Herzkrankheit[c]**	**Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome[c]**	**Myokardinfarkt[c]**	**Pulmonale Hypertonie[c]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9992	p = 0,9956	p = 0,4853	p = 0,9989	p = 0,9948	p = 1,0000
Geschlecht (m, w)	p = 1,0000	p = 0,9931	p = 0,3108	p = 0,9987	p = 0,9942	p = 1,0000
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000
ECOG Performance Status[d] (0-1, 2)	p = 0,9995	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9994	p = 1,0000	p = 1,0000
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9992	p = 0,9936	p = 0,9936	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9960
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,9988	p = 0,9931	p = 0,9901	p = 0,9984	p = 0,9949	p = 0,9956

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)	**Interstitielle Lungenkrankheit[c]**	**Ischämische Herzkrankheit[c]**	**Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome[c]**	**Myokardinfarkt[c]**	**Pulmonale Hypertonie[c]**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9939	p = 0,5930	p = 0,9999	p = 0,9951	p = 0,9951
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9988	p = 0,9999	p = 0,9819	p = 0,9984	p = 0,9960	p = 0,9957
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9989	p = 0,9929	p = 0,9931	p = 0,9999	p = 0,9957	p = 0,9961
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9989	p = 0,9942	p = 0,4641	p = 0,9999	p = 0,9943	p = 0,9955
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,9990	p = 0,9931	p = 0,9435	p = 1,0000	p = 0,9946	p = 0,9959
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9992	p = 0,9958	p = 0,9938	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9960

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib					
	Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis)	**Interstitielle Lungenkrankheit[c]**	**Ischämische Herzkrankheit[c]**	**Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome[c]**	**Myokardinfarkt[c]**	**Pulmonale Hypertonie[c]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 1,0000	p = 0,9942	p = 0,3171	p = 0,9999	p = 0,9947	p = 0,9946

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Carfilzomib) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib			
	Respiratorisches Versagen[b]	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-syndrom[d]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 1,0000	p = 0,4375	p = 0,9991	p = 1,0000
Geschlecht (m, w)	p = 0,9952	p = 0,5827	p = 0,9999	p = 0,9958
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 0,8496	p = 1,0000	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 0,6302	p = 1,0000	p = 1,0000
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 1,0000	p = 0,9828	p = 0,9996	p = 1,0000
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,7976	p = 0,9990	p = 1,0000
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,9953	p = 0,3966	p = 1,0000	p = 1,0000
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9953	p = 0,9072	p = 1,0000	p = 0,9955

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib			
	Respiratorisches Versagen[b]	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-syndrom[d]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9958	p = 0,5876	p = 1,0000	p = 0,9960
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9940	p = 0,8578	p = 0,9998	p = 0,9964
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9945	p = 0,2422	p = 1,0000	p = 0,9957
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 0,9958	p = 0,9460	p = 0,9999	p = 1,0000
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,6070	p = 0,9990	p = 1,0000
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9955	p = 0,8314	p = 0,9988	p = 1,0000

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Carfilzomib			
	Respiratorisches Versagen[b]	**Infektionen der Atemwege[c]**	**Posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-syndrom[d]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: HLGT: High Level Group Term.

d: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Daratumumab)

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**AESI für Daratumumab**			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Intravaskuläre Hämolyse[d]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,7913	p = 0,9936
Geschlecht (m, w)	p = 0,9998	p = 0,9999	**p = 0,0499**	p = 0,4835
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,1356	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,8432	p = 0,9450
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9844	p = 0,9997
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9999	p = 0,9998	p = 0,5403	p = 0,3381
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9999	**p = 0,0426**	p = 0,9948
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,0872	p = 0,3510

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Daratumumab			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Intravaskuläre Hämolyse[d]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9997	p = 0,9997	p = 0,4719	p = 0,9944
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9999	p = 0,9998	p = 0,2292	p = 0,9937
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9996	p = 0,9997	p = 0,6798	p = 0,9943
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,2083	p = 0,9998
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,9884	p = 0,5236

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Daratumumab			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Intravaskuläre Hämolyse[d]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9999	p = 0,9998	p = 0,9539	p = 0,8275

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: JMQ: Janssen MedDRA Query.

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI für Daratumumab) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**AESI für Daratumumab**			
	Opportunistische Infektionen[b]	**Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[c]**	**Tumorlyse-Syndrom[c]**	**Virusinfektion[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9896	p = 0,9947	p = 1,0000	p = 0,4837
Geschlecht (m, w)	p = 0,4290	p = 0,9954	p = 0,9952	p = 0,1901
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,9099	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,7711
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,8084	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,3541
ECOG Performance Status[d] (0-1, 2)	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,9824
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9902	p = 0,9941	p = 1,0000	p = 0,7408
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,2448	p = 0,7724	p = 0,9955	p = 0,8075
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,8289	p = 0,8272	p = 0,9948	p = 0,1050

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Daratumumab			
	Opportunistische Infektionen[b]	**Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[c]**	**Tumorlyse-Syndrom[c]**	**Virusinfektion[b]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,2510	p = 0,7229	p = 0,9957	p = 0,1775
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,5043	p = 0,6190	p = 0,9960	p = 0,4704
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,8920	p = 0,6651	p = 0,9951	p = 0,1962
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,3253	p = 0,9999	p = 0,9956	**p = 0,0338**
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9912	p = 0,9938	p = 0,9999	p = 0,3862
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9639	p = 0,7307	p = 0,9950	p = 0,1188

Endpunkt[a] / Subgruppe	AESI für Daratumumab			
	Opportunistische Infektionen[b]	**Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[c]**	**Tumorlyse-Syndrom[c]**	**Virusinfektion[b]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: JMQ: Janssen MedDRA Query.

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab)

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab**			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Intravaskuläre Hämolyse[d]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,9925	p = 0,9997
Geschlecht (m, w)	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,3745	p = 0,9994
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 0,9999	p = 0,9992	p = 0,9931	p = 0,9998
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,4192	p = 1,0000
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9984	p = 0,1642	p = 0,9994

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Intravaskuläre Hämolyse[d]**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9997	p = 0,9999	p = 0,5782	p = 0,9991
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9999	p = 0,9984	p = 0,3796	p = 0,9992
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 0,8988	p = 0,9993
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9984	p = 0,4467	p = 0,9994
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 0,9983	p = 0,9986	p = 0,9141	p = 0,9996
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9989	p = 0,2433	p = n.b.
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9896	p = 0,9992

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Intravaskuläre Hämolyse[d]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: JMQ: Janssen MedDRA Query.

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab**			
	Opportunistische Infektionen[b]	**Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[c]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**	**Virusinfektion[b]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9991	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9922
Geschlecht (m, w)	p = 0,9999	p = 0,9945	p = 0,9952	p = 0,3213
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9999
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,8883
ECOG Performance Status[d] (0-1, 2)	p = 0,9998	p = n.b.	p = 0,9999	p = 0,9998
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9991	p = 0,9957	p = 1,0000	p = 0,9997
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,9986	p = 0,9400	p = 0,9955	p = 0,9908
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9986	p = 0,8940	p = 0,9948	p = 0,9879

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab			
	Opportunistische Infektionen[b]	**Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[c]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**	**Virusinfektion[b]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9986	p = 0,9935	p = 0,9957	p = 0,9866
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9991	p = 0,9941	p = 0,9960	p = 0,9916
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9986	p = 0,9360	p = 0,9951	p = 0,9875
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,9991	p = 0,9999	p = 0,9956	p = 0,9917
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9991	p = 0,9949	p = 0,9999	p = 0,9997
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,9999	p = 0,9717	p = 0,9950	p = 0,9893

Endpunkt[a] / Subgruppe	Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Daratumumab			
	Opportunistische Infektionen[b]	**Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[c]**	**Tumorlyse-Syndrom[b]**	**Virusinfektion[b]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: JMQ: Janssen MedDRA Query.

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Daratumumab)

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**SAESI für Daratumumab**			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Opportunistische Infektionen[d]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9989	p = 0,9992	p = 0,9926	p = 1,0000
Geschlecht (m, w)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,1803	p = 0,9999
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 1,0000
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000
ECOG Performance Status[e] (0-1, 2)	p = 0,9997	p = 0,9995	p = 0,9931	p = 0,9996
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9989	p = 0,9992	p = 0,9908	p = 0,9991
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9988	p = 0,1669	p = 0,9998
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,5825	p = 1,0000

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Daratumumab			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Opportunistische Infektionen[d]**
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9988	p = 0,3761	p = 1,0000
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9989	p = 0,9040	p = 1,0000
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9999	p = 0,9989	p = 0,4404	p = 0,9999
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[f] (I oder II, III)	p = 0,9987	p = 0,9990	p = 0,9264	p = 0,9990
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9989	p = 0,9992	p = 0,9935	p = 0,9991

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Daratumumab			
	Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis)	**Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion[b] (Ereignis am gleichen Tag oder am nächsten Tag der ersten Daratumumab-Dosis)**	**Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[c]**	**Opportunistische Infektionen[d]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,6075	p = 0,9986

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

d: JMQ: Janssen MedDRA Query.

e: Werte zu Studienbeginn.

f: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von SAESI für Daratumumab) – Fortsetzung

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Daratumumab		
	Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[b]	**Tumorlyse-Syndrom[b]**	**Virusinfektion[c]**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,9992	p = 1,0000	p = 0,9924
Geschlecht (m, w)	p = 1,0000	p = 0,9958	p = 0,8431
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,7210
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9798
ECOG Performance Status[d] (0-1, 2)	p = n.b.	p = 1,0000	p = 0,9998
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9998
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,8267
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9955	p = 0,9888
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9999	p = 0,9960	p = 0,4597
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9989	p = 0,9964	p = 0,9923
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 1,0000	p = 0,9957	p = 0,9893
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e] (I oder II, III)	p = 0,9993	p = 1,0000	p = 0,5431
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9998

Endpunkt[a] / Subgruppe	SAESI für Daratumumab		
	Zweite primäre Malignität: Maligne Tumore[b]	**Tumorlyse-Syndrom[b]**	**Virusinfektion[c]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9895

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

c: JMQ: Janssen MedDRA Query.

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE nach SOC)

Endpunkt[a] / **Subgruppe**	**UE nach SOC**			**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC**	**SUE nach SOC**
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**	**Erkrankungen des Immunsystems**	**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**	**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,5166	p = 0,9063	p = 0,9995	p = 0,9896	p = 0,9922
Geschlecht (m, w)	p = 0,1148	p = 0,9584	p = 0,9894	p = 0,7788	p = 0,4695
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,2212	p = 0,2731	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 0,9999
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	p = 0,2348	p = 0,5522	p = 0,9999	p = 0,1406	p = 0,9999
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,8985	p = 0,4985	p = 0,9996	p = 0,9888	p = 0,9911
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6396	p = 0,1654	p = 0,9935	p = 0,7505	p = 0,6809
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,6863	p = 0,1570	p = 0,9931	p = 0,5236	p = 0,5830

Endpunkt[a] / Subgruppe	UE nach SOC			Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC	SUE nach SOC
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**	**Erkrankungen des Immunsystems**	**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**	**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,4379	p = 0,8539	p = 0,9896	p = 0,9821	p = 0,7069
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,7139	p = 0,9577	p = 0,9924	p = 0,8185	p = 0,5740
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,4385	p = 0,8270	p = 0,9931	p = 0,5534	p = 0,8974
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,9898	p = 0,1666	p = 0,9919	p = 0,4290	p = 0,1370
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,6403	p = 0,3627	p = 0,9931	p = 0,0580	p = 0,9836
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,6173	p = 0,4932	p = 0,9905	p = 0,4694	p = 0,9347
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,3811	p = 0,7326	p = 0,9907	p = 0,7059	p = 0,9245

Endpunkt[a] / Subgruppe	UE nach SOC			Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC	SUE nach SOC
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**	**Erkrankungen des Immunsystems**	**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**	**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

b: Werte zu Studienbeginn.

c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT)

Endpunkt[a] / Subgruppe	UE nach PT		
	Diarrhö	**Infusionsbedingte Reaktion**	**Periphere sensorische Neuropathie**
Alter (≤ 75 J., > 75 J.)	p = 0,8021	p = 0,9912	p = 0,9921
Geschlecht (m, w)	p = 0,4248	p = 0,8577	p = 0,9899
Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere oder unbekannt)	p = 0,0621	p = 0,9977	p = 0,9330
Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik)	**p = 0,0392**	p = 0,3676	p = 0,9983
ECOG Performance Status[b] (0-1, 2)	p = 0,9797	p = 0,9916	p = 0,9917
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9264	p = 0,9907	p = 0,2745
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein)	p = 0,4567	p = 0,9778	p = 0,9916
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9962	p = 0,9866	p = 0,7197
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid (ja, nein)	p = 0,9806	p = 0,9848	p = 0,5256
IMiD-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,1871	p = 0,9908	p = 0,9915
Therapierefraktär gegenüber IMiD (ja, nein)	p = 0,6931	p = 0,9857	p = 0,5608
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[c] (I oder II, III)	p = 0,9009	p = 0,9898	p = 0,9918
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	p = 0,9092	p = 0,9913	p = 0,1453
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss (1, ≥ 2)	p = 0,4868	p = 0,9879	p = 0,9893

Endpunkt[a] / Subgruppe	UE nach PT		
	Diarrhö	**Infusionsbedingte Reaktion**	**Periphere sensorische Neuropathie**
Datenschnitt 14.07.2019. a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten. b: Werte zu Studienbeginn. c: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l. dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich. Quelle: (Amgen 2020b)			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für signifikante Effektmodifikationen (p-Wert des Interaktionstests ≤ 0,05) werden nachfolgend die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalyse im Detail dargestellt (Tabelle 4-94, Tabelle 4-95, Tabelle 4-96, Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99). Für UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE nach SOC/PT mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation werden alle Subgruppenergebnisse unabhängig vom Vorliegen eines Belegs auf Interaktion dargestellt (Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101).

Tabelle 4-94: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Gesamtüberleben und PFS

Subgruppen	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
OS									
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[d]									0,0061
I oder II	252	42 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	127	19 (15,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,113 [0,647; 1,914]	0,6991	
III	60	17 (28,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	27	17 (63,0)	11,3 [4,9; n.b.]	0,351 [0,178; 0,693]	0,0016	
PFS									
Region									0,0111
Nordamerika	21	1 (4,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	12	1 (66,7)	12,1 [3,3; 15,7]	0,041 [0,005; 0,339]	<0,0001	
Europa	207	88 (42,5)	n.b. [15,5; n.b.]	103	44 (42,7)	15,8[11,1; n.b.]	0,857 [0,596; 1,231]	0,4037	
Asien-Pazifik	84	21 (25,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	39	16 (41,0)	17,6 [10,8; n.b.]	0,486 [0,253; 0,934]	0,0267	
ECOG Performance Status[e]									0,0266
0-1	295	105 (35,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	147	64 (43,5)	16,6 [12,5; n.b.]	0,689 [0,505; 0,941]	0,0184	
2	15	5 (33,3)	n.b. [1,2; n.b.]	7	4 (57,1)	3,3 [0,5; 9,3]	0,311 [0,081; 1,190]	0,0725	

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
PFS									
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,0380
ja	99	34 (34,3)	n.b. [18,5; n.b.]	55	32 (58,2)	11,1 [7,4; 14,9]	0,453 [0,279; 0,737]	0,0011	
nein	213	76 (35,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	99	36 (36,4)	n.b. [15,7; n.b.]	0,852 [0,573; 1,267]	0,4308	
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,0120
ja	130	44 (33,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	65	38 (58,5)	11,1 [7,4; 14,9]	0,448 [0,290; 0,694]	0,0002	
nein	182	66 (36,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	89	30 (33,7)	n.b. [15,8; n.b.]	0,941 [0,611; 1,449]	0,7844	

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem logistischen Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

d: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

e: Werte zu Studienbeginn.

dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Quelle: (Amgen 2020b)

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium (ISS) bei Studieneinschluss vor (Interaktionstest: p = 0,0061). Über beide Behandlungsarme hinweg traten Todesfälle häufiger in der Subgruppe der Patienten mit Krankheitsstadium (ISS) III auf als in der Subgruppe der Patienten mit Krankheitsstadium (ISS) I oder II. Für Patienten mit Krankheitsstadium (ISS) III zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von KdD (HR [95 %-KI]: 0,351 [0,178; 0,693]; p = 0,0016). Für Patienten mit Krankheitsstadium (ISS) I oder II liegt dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-74 und Abbildung 4-75) zu entnehmen.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für OS – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; OS: Gesamtüberleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für OS – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; OS: Gesamtüberleben.

Für den Endpunkt **PFS** liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Region (Interaktionstest: p = 0,0111), ECOG Performance Status (Interaktionstest: p = 0,0266), Therapierefraktärität gegenüber Lenalidomid (Interaktionstest: p = 0,0380) sowie Therapierefraktärität gegenüber IMiD (Interaktionstest: p = 0,0120) vor. Die zugehörigen Subgruppenanalysen zeigen über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtete Effekte zugunsten von KdD.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend (Abbildung 4-76, Abbildung 4-77, Abbildung 4-78, Abbildung 4-79, Abbildung 4-80, Abbildung 4-81, Abbildung 4-82, Abbildung 4-83 und Abbildung 4-84) dargestellt.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Region Nordamerika

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Region Europa

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Number of Subjects at Risk:

Kd	39	30	27	24	20	13	3	0	
KdD	84	78	64	60	56	44	19	5	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Region Asien-Pazifik

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – ECOG Performance – Status 0 - 1

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – ECOG Performance – Status 2

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Nicht Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Therapierefraktär gegenüber IMiD

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für PFS – Nicht Therapierefraktär gegenüber IMiD

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar; PFS: progressionsfreies Überleben.

Tabelle 4-95: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung)

Endpunkt **Subgruppe**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Inter-aktions-p-Wert**
	N	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**		
Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)								
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[b]								0,0190
I oder II	229	115 (50,2)	13,2 [8,0; 17,3]	107	35 (32,7)	n.b. [14,8; n.b.]	1,62 [1,11; 2,37]; 0,0101	
III	51	24 (47,1)	12,2 [5,6; n.b.]	21	10 (47,6)	3,8 [1,9; n.b.]	0,53 [0,25; 1,14]; 0,0931	
Atemnot (EORTC QLQ-C30) (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)								
Alter								0,0324
≤ 75 J.	257	166 (64,6)	3,8 [2,8; 5,6]	112	69 (61,6)	3,8 [2,2; 6,6]	0,95 [0,71; 1,25]; 0,6846	
> 75 J.	24	14 (58,3)	4,7 [1,9; n.b.]	16	13 (81,3)	1,9 [1,0; 3,7]	0,41 [0,19; 0,89]; 0,0167	
Region								0,0029
Nordamerika	18	10 (55,6)	9,4 [1,9; 22,9]	10	10 (100,0)	1,5 [0,9; 2,2]	0,25 [0,10; 0,64]; 0,0014	
Europa	172	110 (60,4)	5,6 [3,8; 9,8]	84	47 (56,0)	4,7 [2,8; 7,5]	0,92 [0,65; 1,30]; 0,6305	
Asien-Pazifik	81	60 (74,1)	1,9 [1,9; 2,8]	34	25 (73,5)	1,9 [1,0; 5,0]	0,94 [0,59; 1,50]; 0,7867	
Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)								
IMiD-Vortherapie								0,0370
ja	186	107 (57,5)	6,6 [4,2; 11,3]	90	38 (42,2)	15,9 [5,6; n.b.]	1,33 [0,92; 1,92]; 0,1242	
nein	95	49 (51,6)	12,2 [9,3; n.b.]	38	22 (57,9)	5,2 [2,8; 16,8]	0,64 [0,38; 1,06]; 0,0750	

Endpunkt Subgruppe	KdD			Kd			KdD vs. Kd HR [95 %-KI]; p-Wert	Inter-aktions-p-Wert
	N	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Median (Monate) [95 %-KI][a]	N	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	Median (Monate) [95 %-KI][a]		
Obstipation (EORTC QLQ-C30) (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)								
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie								0,0092
ja	259	94 (36,3)	n.b. [17,8; n.b.]	113	40 (35,4)	n.b. [5,6; n.b.]	0,87 [0,60; 1,26]; 0,4644	
nein	22	15 (68,2)	5,6 [1,6; 11,2]	15	3 (20,0)	n.b. [8,5; n.b.]	4,99 [1,44; 17,34]; 0,0045	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie								0,0177
ja	260	95 (36,5)	n.b. [17,8; n.b.]	114	40 (35,1)	n.b. [7,2; n.b.]	0,89 [0,62; 1,29]; 0,5385	
nein	21	14 (66,7)	5,6 [1,9; 15,9]	14	3 (21,4)	n.b. [3,8; n.b.]	4,55 [1,30; 15,93]; 0,0088	
Diarrhö (EORTC QLQ-C30) (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)								
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[b]								0,0238
I oder II	229	119 (52,0)	9,3 [7,4; 12,9]	107	41 (38,3)	16,4 [10,3; n.b.]	1,37 [0,96; 1,96]; 0,0737	
III	51	26 (51,0)	11,3 [6,5; n.b.]	21	12 (57,1)	6,8 [1,9; 15,5]	0,55 [0,28; 1,11]; 0,0865	
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)								
Therapierefraktär gegenüber IMiD								0,0414
ja	116	84 (72,4)	2,9 [1,9; 4,7]	55	35 (63,6)	4,7 [2,3; 7,5]	1,08 [0,73; 1,61]; 0,6834	
nein	162	107 (66,0)	4,9 [2,9; 10,3]	77	60 (77,9)	2,1 [1,9; 3,8]	0,63 [0,46; 0,87]; 0,0032	

Endpunkt **Subgruppe**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd** **HR [95 %-KI];** **p-Wert**	**Inter-aktions-p-Wert**
	N	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Median (Monate) [95 %-KI]**[a]	**N**	**Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis**	**Median (Monate) [95 %-KI]**[a]		

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Berechnet aus dem Kaplan-Meier-Schätzer.

b: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analogue Scale; g: Gramm; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; l: Liter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

In den Interaktionstests für die Endpunkte zur **Symptomatik** zeigen sich über die betrachteten Symptome hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen. Die beobachteten Interaktionen betreffen diverse Merkmale und keines der Merkmale zeigt sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Für den Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium (ISS) bei Studieneinschluss. Für Patienten mit ISS III liegt ein numerischer Vorteil für KdD vor. Für Patienten mit ISS I oder II liegt dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von KdD vor.

Für den Endpunkt Atemnot (EORTC QLQ-C30) zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Region. Die in den jeweiligen Subgruppen beobachteten Effekte sind alle gleichgerichtet zugunsten von KdD. In der Subgruppe der älteren Patienten (> 75 Jahre) und in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ist der Unterschied statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation durch das Merkmal IMiD-Vortherapie. In den zugehörigen Subgruppen zeigen sich gegenläufige Effekte, die jedoch nicht statistisch signifikant sind.

Für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30) zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation durch die Merkmale Vortherapie mit Bortezomib oder Ixazomib und Proteasom-Inhibitor-Vortherapie. Bei Patienten ohne eine Vortherapie mit Bortezomib oder Ixazomib zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von KdD, bei Patienten mit einer Vortherapie zeigt sich ein numerischer Vorteil für KdD. Das gleiche Bild zeigt sich in der Kategorie Proteasom-Inhibitor-Vortherapie, in der für Patienten ohne Vortherapie ein signifikanter Effekt zuungunsten von KdD vorlag.

Für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30) zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadien (ISS) bei Studieneinschluss. Die in den jeweiligen Subgruppen beobachteten Effekte sind gegenläufig und nicht signifikant.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation durch das Merkmal IMiD-Therapierefraktärität. Für Patienten ohne IMiD-Therapierefraktärität liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von KdD vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 4-85, Abbildung 4-86, Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89, Abbildung 4-90, Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92).

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot (EORTC QLQ-C30) – Alter

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für Atemnot (EORTC QLQ-C30) – Region
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) – IMiD-Vortherapie

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation (EORTC QLQ-C30) – Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für Obstipation (EORTC QLQ-C30) – Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte im EQ-5D VAS – Therapierefraktär gegenüber IMiD

Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Tabelle 4-96: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Symptomatik (MMRM)

Endpunkt **Subgruppe**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		**Inter-aktions-p-Wert**
	N	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**	
Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30)									
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,0045
ja	92	4,4 (7,46)	0,9 (0,63)	48	3,0 (5,35)	0,1 (0,88)	0,7 [-1,31; 2,74]; 0,4861	0,1 [-0,23; 0,47]	
nein	198	3,6 (5,61)	0,3 (0,38)	87	3,3 (6,61)	0,2 (0,55)	0,1 [-1,09; 1,28]; 0,8803	0,0 [-0,24; 0,27]	
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[a]									0,0253
I oder II	237	3,7 (5,95)	0,6 (0,34)	115	2,6 (5,30)	-0,2 (0,48)	0,7 [-0,33; 1,80]; 0,1770	0,1 [-0,08; 0,36]	
III	52	4,2 (7,47)	-0,1 (0,89)	20	6,6 (9,26)	2,9 (1,50)	-3,1 [-6,47; 0,34]; 0,0761	-0,5 [-0,99; 0,05]	

Endpunkt Subgruppe	KdD			Kd			KdD vs. Kd		Inter-aktions-p-Wert
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]	
Atemnot (EORTC QLQ-C30)									
Ethnie									0,0296
kaukasisch	228	16,6 (16,51)	0,2 (0,98)	109	19,8 (16,55)	2,6 (1,41)	-2,4 [-5,62; 0,85]; 0,1484	-0,2 [-0,39; 0,07]	
nicht-kaukasisch	62	23,5 (18,24)	0,9 (1,85)	26	19,9 (14,25)	-2,4 (2,80)	3,3 [-3,11; 9,64]; 0,3107	0,2 [-0,24; 0,68]	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,0311
ja	268	18,0 (17,25)	0,4 (0,92)	121	20,6 (16,42)	2,1 (1,36)	-1,7 [-4,82; 1,34]; 0,2670	-0,1 [-0,33; 0,10]	
nein	22	19,0 (15,42)	1,2 (2,53)	14	13,0 (11,00)	-3,0 (3,23)	4,2 [-3,94; 12,38]; 0,2985	0,3 [-0,33; 1,02]	

Endpunkt Subgruppe	KdD			Kd			KdD vs. Kd		Inter-aktions-p-Wert
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]	
Obstipation (EORTC QLQ-C30)									
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,0403
ja	267	8,3 (14,60)	0,6 (0,72)	120	6,4 (10,64)	-0,4 (1,06)	1,0 [-1,42; 3,39]; 0,4191	0,1 [-0,13; 0,30]	
nein	23	9,6 (17,68)	1,5 (2,52)	15	3,4 (7,13)	-4,7 (3,15)	6,2 [-1,84; 14,33]; 0,1254	0,5 [-0,16; 1,17]	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,0444
ja	94	7,2 (11,74)	0,2 (1,11)	49	8,2 (11,67)	2,0 (1,49)	-1,8 [-5,24; 1,71]; 0,3157	-0,2 [-0,51; 0,18]	
nein	196	9,0 (16,11)	0,9 (0,88)	86	4,9 (9,34)	-2,3 (1,31)	3,1 [0,17; 6,09]; 0,0383	0,3 [0,00; 0,51]	

Endpunkt Subgruppe	KdD			Kd			KdD vs. Kd		Inter-aktions-p-Wert
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]	
Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)									
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,0374
ja	271	84,5 (11,46)	-1,1 (0,56)	124	85,6 (10,14)	-0,4 (0,80)	-0,7 [-2,51; 1,10]; 0,4430	-0,1 [-0,29; 0,14]	
nein	22	85,3 (9,43)	-2,0 (1,42)	14	92,4 (6,50)	4,0 (1,79)	-6,1 [-10,7; -1,46]; 0,0116	-0,9 [-1,59; -0,18]	

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate.

a: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; l: Liter; LS: Least Squares; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Für die Analyse der Endpunkte zur Veränderung der **Symptomatik** wurden potenzielle Effektmodifikationen mittels Interaktionstest (Interaktions-p-Wert < 0,05) im Rahmen der MMRM-Analysen untersucht. Insgesamt zeigen sich über die betrachteten Symptome hinweg nur wenig signifikante Effektmodifikationen. Keines der Merkmale zeigt sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Für die Endpunkte Obstipation (EORTC QLQ-C30) und Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20) ergeben sich in der MMRM-Analyse Effektmodifikationen durch die Merkmale Therapierefraktärität gegenüber Bortezomib und Ixazomib bzw. Proteasom-Inhibitor-Vortherapie. Mit Ausnahme eines signifikanten Unterschieds zuungunsten für KdD für den Endpunkt Obstipation in der Subgruppe der Patienten ohne Therapierefraktärität und eines signifikanten Unterschieds zugunsten von KdD für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung in der Subgruppe der Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Keine der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges'g) in den betrachteten Subgruppen-analysen der Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität lassen auf eine klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede schließen.

Tabelle 4-97: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (MMRM)

Endpunkt **Subgruppe**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		**Inter-aktions-p-Wert**
	N	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**	
Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)									
Geschlecht									0,0470
männlich	165	66,2 (14,86)	-0,8 (0,91)	81	65,7 (14,07)	-0,9 (1,29)	0,1 [-2,91; 3,02]; 0,9712	0,0 [-0,26; 0,27]	
weiblich	125	60,7 (13,30)	-1,3 (1,00)	54	64,4 (11,86)	1,5 (1,49)	-2,8 [-6,18; 0,62]; 0,1080	-0,2 [-0,57; 0,07]	
Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)									
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,0367
ja	94	70,4 (21,01)	-2,9 (1,68)	49	67,5 (25,58)	-4,0 (2,29)	1,1 [-4,28; 6,54]; 0,6795	0,1 [-0,28; 0,41]	
nein	196	75,0 (22,05)	-2,0 (1,12)	86	77,6 (19,32)	0,2 (1,68)	-2,2 [-6,05; 1,60]; 0,2521	-0,1 [-0,40; 0,11]	

Endpunkt Subgruppe	KdD			Kd			KdD vs. Kd		Inter-aktions-p-Wert
	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	N	Ausgangswert Mittelwert (SD)	Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]	
Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)									
Alter									p<0,0001
≤ 75 J.	265	82,7 (14,95)	-1,1 (0,69)	119	81,9 (14,58)	-1,5 (1,02)	0,4 [-1,92; 2,76]; 0,7228	0,0 [-0,18; 0,25]	
> 75 J.	25	82,3 (15,44)	0,5 (2,99)	16	81,1 (14,86)	-1,4 (3,74)	1,9 [-7,53; 11,36]; 0,6836	0,1 [-0,50; 0,75]	
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,0002
1	130	83,4 (14,33)	-0,9 (0,89)	63	83,8 (13,05)	-0,9 (1,28)	-0,1 [-3,02; 2,86]; 0,9571	-0,0 [-0,31; 0,29]	
≥ 2	160	82,0 (15,48)	-0,9 (1,03)	72	80,2 (15,65)	-2,2 (1,53)	1,2 [-2,29; 4,78]; 0,4884	0,1 [-0,18; 0,37]	
Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)									
Alter									0,0242
≤ 75 J.	265	75,8 (20,68)	-2,1 (0,92)	119	78,9 (19,64)	-0,2 (1,35)	-1,9 [-4,98; 1,20]; 0,2297	-0,1 [-0,34; 0,09]	

Endpunkt Subgruppe	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		**Inter-aktions-p-Wert**
	N	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**N**	**Ausgangswert Mittelwert (SD)**	**Änderung gegenüber dem Ausgangswert LS-Mean (SE)**	**Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**	
> 75 J.	25	82,1 (17,66)	2,4 (3,04)	16	77,3 (21,30)	-4,1 (3,82)	6,5 [-3,14; 16,10]; 0,1790	0,4 [-0,22; 1,05]	

Datenschnitt 14.07.2019.

Das MMRM beinhaltet Zeit, Behandlung und Zeit×Behandlung als unabhängige Variablen sowie den Ausgangswert als Kovariate.

a: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

dl: Deziliter; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; g: Gramm; ISS: Internationales Staging-System; J.: Jahre; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; l: Liter; LS: Least Squares; mg: Milligramm; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Für die Analyse der Endpunkte zur Veränderung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wurden potenzielle Effektmodifikationen mittels Interaktionstest (Interaktions-p-Wert < 0,05) im Rahmen der MMRM-Analysen untersucht. Insgesamt zeigen sich in den betrachteten Funktionsskalen nur wenig signifikante Effektmodifikationen. Die beobachteten Interaktionen betreffen diverse Merkmale und keines der Merkmale zeigt sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere Funktionsskalen hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist. In den Subgruppenanalysen zeigen sich zudem keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Keine der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (Hedges'g) in den betrachteten Subgruppenanalysen der Endpunkte zu gesundheitsbezogener Lebensqualität lassen auf eine klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede schließen.

Tabelle 4-98: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führende UE)

Endpunkt **Subgruppe**	**KdD**		**Kd**		**KdD vs. Kd**				
	N[a]	**Ereignis (%)**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Interaktions-p-Wert[c]**
Zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE									
Geschlecht									0,0466
männlich	174	37 (21,3)	91	28 (30,8)	0,608 [0,342; 1,079]	0,691 [0,454; 1,052]	-0,095 [-0,208; 0,018]	0,0991	
weiblich	134	32 (23,9)	62	10 (16,1)	1,631 [0,744; 3,575]	1,481 [0,778; 2,817]	0,078 [-0,039; 0,194]	0,2636	
Zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führendes UE									
Geschlecht									0,0285
männlich	174	34 (19,5)	91	25 (27,5)	0,641 [0,354; 1,161]	0,711 [0,454; 1,115]	-0,079 [-0,188; 0,030]	0,1622	
weiblich	134	31 (23,1)	62	8 (12,9)	2,032 [0,873; 4,725]	1,793 [0,876; 3,671]	0,102 [-0,008; 0,212]	0,1237	
Zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führendes UE									
ECOG Performance Status[d]									0,0498
0-1	294	28 (9,5)	146	36 (24,7)	0,322 [0,187; 0,553]	0,386 [0,246; 0,607]	-0,151 [-0,229; -0,074]	< 0,0001	
2	13	5 (38,5)	7	1 (14,3)	3,750 [0,342; 41,081]	2,692 [0,387; 18,744]	0,242 [-0,129; 0,612]	0,3544	

Endpunkt **Subgruppe**	**KdD**		**Kd**		**KdD vs. Kd**				
	N[a]	**Ereignis (%)**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Interaktions-p-Wert[c]**
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,0279
ja	99	12 (12,1)	55	7 (12,7)	0,946 [0,349; 2,562]	0,952 [0,398; 2,278]	-0,006 [-0,115; 0,103]	1,0000	
nein	209	21 (10,0)	98	30 (30,6)	0,253 [0,136; 0,472]	0,328 [0,198; 0,543]	-0,206 [-0,306; -0,106]	< 0,0001	

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert für OR basierend auf dem Exakter Test nach Fisher.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem logistischen Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

d: Werte zu Studienbeginn.

ARR: Absolute Risikoreduktion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Für den Endpunkt **Sicherheit** wurden Belege für Interaktionen (Interaktions-p-Wert < 0,05) festgestellt. Insgesamt zeigen sich in den betrachteten Sicherheitsendpunkten nur wenig signifikante Effektmodifikationen. Die beobachteten Interaktionen betreffen diverse Merkmale und keines der Merkmale zeigt sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere Endpunkte hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist. Es werden im Folgenden nur die Subgruppenergebnisse beschrieben, bei denen in mindestens einer der Subgruppen ein signifikanter Behandlungseffekt vorlag.

Für den Endpunkt „UE, die zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führten“ zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Studienbeginn bzw. Therapierefraktärität gegenüber Bortezomib oder Ixazomib. Bei Patienten mit einem besseren Gesundheitsstatus (ECOG-PS 0 oder 1) zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD gegenüber Kd. Ein signifikanter Unterschied zugunsten von KdD zeigt sich ebenso bei Patienten ohne Refraktärität gegenüber Bortezomib oder Ixazomib. In allen anderen Subgruppen liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-99: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von AESI)

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Interak-tions-p-Wert[c]**
AESI für Carfilzomib									
Hämatopoetische Erythropenie[d]									
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,0257
ja	276	97 (35,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	138	43 (31,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,139 [0,795; 1,632]	0,4818	
nein	32	5 (15,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	15	7 (46,7)	17,3 [1,4; n.b.]	0,292 [0,092; 0,924]	0,0260	
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[e]									
Geschlecht									0,0499
männlich	174	23 (13,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	5 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,145 [0,814; 5,651]	0,1137	
weiblich	134	21 (15,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	62	13 (21,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,643 [0,322; 1,287]	0,2091	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,0426
ja	99	17 (17,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	3 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,116 [0,913; 10,639]	0,0558	
nein	209	27 (12,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	15 (15,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,699 [0,371; 1,316]	0,2650	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Interak-tions-p-Wert[c]**
Infusionsreaktion[f] (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)									
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,0289
ja	98	33 (33,7)	n.b. [15,9; n.b.]	55	19 (34,5)	17,3 [10,4; n.b.]	0,893 [0,506; 1,576]	0,6829	
nein	210	93 (44,3)	16,6 [10,6; n.b.]	98	24 (24,5)	n.b. [17,5; n.b.]	1,982 [1,265; 3,105]	0,0027	
Infektionen der Atemwege[g]									
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[h]									0,0016
I oder II	250	189 (75,6)	4,4 [3,7; 6,0]	126	69 (54,8)	8,6 [5,8; 12,3]	1,556 [1,181; 2,051]	0,0016	
III	58	36 (62,1)	10,6 [5,3; 12,7]	27	15 (55,6)	2,8 [1,3; 12,1]	0,501 [0,261; 0,959]	0,0342	
Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib									
Hämatopoetische Erythropenie[d]									
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[h]									0,0243
I oder II	250	38 (15,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	12 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,603 [0,838; 3,070]	0,1501	
III	58	14 (24,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	27	10 (37,0)	n.b. [0,9; n.b.]	0,534 [0,237; 1,203]	0,1240	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Interak-tions-p-Wert[c]**
Hämatopoetische Leukopenie[e]									
Lenalidomid-Vortherapie									0,0367
ja	122	27 (22,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	74	7 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,371 [1,032; 5,450]	0,0361	
nein	186	20 (10,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	79	11 (13,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,711 [0,340; 1,485]	0,3616	
AESI für Daratumumab									
Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)[d]									
Geschlecht									0,0499
männlich	174	23 (13,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	5 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,145 [0,814; 5,651]	0,1137	
weiblich	134	21 (15,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	62	13 (21,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,643 [0,322; 1,287]	0,2091	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,0426
ja	99	17 (17,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	3 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,116 [0,913; 10,639]	0,0558	
nein	209	27 (12,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	15 (15,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,699 [0,371; 1,316]	0,2650	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Interak-tions-p-Wert[c]**
Virusinfektion[f]									
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[h]									0,0338
I oder II	250	54 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	16 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,615 [0,924; 2,823]	0,0887	
III	58	9 (15,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	27	6 (22,2)	n.b. [11,1; n.b.]	0,439 [0,152; 1,269]	0,1189	

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem logistischen Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

d: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope).

e: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).

f: AMQN: Amgen MedDRA Query (Narrow Scope).

g: HLGT: High Level Group Term.

h: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; J.: Jahre; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; l: Liter; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Für die Endpunkte zu AESI für Carfilzomib und Daratumumab wurden Belege für Interaktionen (Interaktions-p-Wert < 0,05) festgestellt. Insgesamt zeigen sich über die betrachteten AESI hinweg nur wenige signifikante Effektmodifikationen. Die beobachteten Interaktionen betreffen diverse Merkmale und keines der Merkmale zeigt sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere AESI hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist. Es werden im Folgenden nur die Subgruppenergebnisse beschrieben, bei denen in mindestens einer der Subgruppen ein signifikanter Behandlungseffekt vorlag.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von Hämatopoetischen Erythropenien zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Proteasom-Inhibitor-Vortherapie. Bei Patienten ohne eine Proteasom-Inhibitor-Vortherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD gegenüber Kd. In allen anderen Subgruppen liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von Infusionsreaktionen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Therapierefraktärität gegenüber Lenalidomid. Bei Patienten ohne eine Therapierefraktärität gegenüber Lenalidomid zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von KdD gegenüber Kd. In allen anderen Subgruppen liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten von Infektionen der Atemwege“ zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium (ISS) bei Studieneinschluss. Bei Patienten mit Krankheitsstadium I oder II traten Infektionen der Atemwege häufiger im KdD-Arm auf im Vergleich zum Kd-Arm. In der Subgruppe der Patienten mit Krankheitsstadium III zu Studieneinschluss zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein gegenläufiger Effekt, zugunsten von KdD. Beide Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant. In allen anderen Subgruppen liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten von Hämatopoetische Leukopenien“ zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Lenalidomid-Vortherapie. Bei Patienten mit einer Lenalidomid-Vortherapie traten Hämatopoetische Leukopenien häufiger im KdD-Arm im Vergleich zum Kd-Arm auf. Der Gruppenunterschied ist statistisch signifikant. In der Subgruppe der Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie zeigt sich ein gegenläufiger Effekt, zugunsten von KdD, der allerdings nicht statistisch signifikant ist.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Abbildung 4-93, Abbildung 4-94, Abbildung 4-95, Abbildung 4-96, Abbildung 4-97, Abbildung 4-98, Abbildung 4-99, Abbildung 4-100, Abbildung 4-101, Abbildung 4-102, Abbildung 4-103, Abbildung 4-104, Abbildung 4-105, Abbildung 4-106, Abbildung 4-107, Abbildung 4-108, Abbildung 4-109, Abbildung 4-110, Abbildung 4-111 und Abbildung 4-112).

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht männlich

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht weiblich

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	55	46	39	25	20	17	6	2	0
KdD	99	82	69	54	42	36	18	3	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Nicht Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) – Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) – Nicht Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Infektionen der Atemwege – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	27	12	9	7	5	5	1	0
KdD	58	37	33	31	26	22	8	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Leukopenie – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	79	64	52	43	34	29	10	0		
KdD	186	161	145	129	114	98	45	9	1	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Leukopenie – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht männlich

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Geschlecht weiblich

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Nicht Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Virusinfektion – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Virusinfektion – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Tabelle 4-100: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE nach SOC)

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
UE nach SOC									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Alter									0,5166
≤ 75 J.	283	160 (56,5)	9,2 [5,7; 11,2]	135	44 (32,6)	n.b. [15,2; n.b.]	1,945 [1,393; 2,716]	< 0,0001	
> 75 J.	25	11 (44,0)	9,9 [3,7; n.b.]	18	6 (33,3)	16,9 [1,8; n.b.]	1,290 [0,476; 3,494]	0,6183	
Geschlecht									0,1148
männlich	174	94 (54,0)	10,2 [6,4; 15,7]	91	24 (26,4)	n.b. [16,9; n.b.]	2,357 [1,505; 3,691]	0,0001	
weiblich	134	77 (57,5)	6,3 [4,1; 11,2]	62	26 (41,9)	n.b. [6,9; n.b.]	1,427 [0,915; 2,227]	0,1179	
Ethnie									0,2212
kaukasisch	240	120 (50,0)	11,2 [8,3; 16,1]	122	33 (27,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,064 [1,404; 3,035]	0,0002	
asiatisch	46	38 (82,6)	1,4 [0,6; 6,2]	20	14 (70,0)	1,3 [0,3; 6,8]	1,122 [0,607; 2,076]	0,7130	
andere oder unbekannt	22	13 (59,1)	5,6 [0,3; n.b.]	11	3 (27,3)	16,9 [1,7; n.b.]	2,489 [0,708; 8,745]	0,1447	
Region									0,2348
Nordamerika	21	19 (90,5)	1,0 [0,1; 4,3]	12	7 (58,3)	7,3 [1,5; 15,6]	3,149 [1,303; 7,611]	0,0079	
Europa	203	88 (43,3)	16,1 [10,9; n.b.]	102	20 (19,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,368 [1,457; 3,848]	0,0003	
Asien-Pazifik	84	64 (76,2)	1,9 [0,7; 6,2]	39	23 (59,0)	5,0 [1,0; 15,2]	1,463 [0,908; 2,357]	0,1181	
ECOG Performance Status[d]									0,8985
0-1	294	164 (55,8)	9,2 [6,0; 11,1]	146	49 (33,6)	n.b. [15,6; n.b.]	1,887 [1,372; 2,597]	< 0,0001	
2	13	6 (46,2)	15,6 [0,6; n.b.]	7	1 (14,3)	n.b. [1,3; n.b.]	2,165 [0,241; 19,472]	0,4851	

Endpunkt Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,6396
ja	285	156 (54,7)	9,9 [6,2; 12,1]	136	44 (32,4)	n.b. [15,6; n.b.]	1,875 [1,342; 2,620]	0,0002	
nein	23	15 (65,2)	6,0 [0,3; 9,7]	17	6 (35,3)	n.b. [1,5; n.b.]	2,359 [0,913; 6,096]	0,0707	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,6863
ja	99	46 (46,5)	13,3 [6,8; n.b.]	55	15 (27,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,729 [0,965; 3,097]	0,0625	
nein	209	125 (59,8)	7,3 [4,1; 10,2]	98	35 (35,7)	n.b. [14,3; n.b.]	1,976 [1,358; 2,875]	0,0003	
Lenalidomid-Vortherapie									0,4379
ja	122	68 (55,7)	6,8 [4,0; 15,6]	74	22 (29,7)	n.b. [15,6; n.b.]	2,173 [1,343; 3,516]	0,0012	
nein	186	103 (55,4)	10,2 [6,2; 13,3]	79	28 (35,4)	n.b. [14,3; n.b.]	1,691 [1,113; 2,567]	0,0130	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,7139
ja	98	55 (56,1)	7,2 [4,0; 15,7]	55	17 (30,9)	16,9 [14,1; n.b.]	2,037 [1,182; 3,512]	0,0090	
nein	210	116 (55,2)	10,2 [6,0; 13,3]	98	33 (33,7)	n.b. [14,4; n.b.]	1,816 [1,233; 2,673]	0,0022	
IMiD-Vortherapie									0,4385
ja	205	120 (58,5)	6,8 [3,7; 9,9]	110	40 (36,4)	n.b. [14,1; n.b.]	1,800 [1,258; 2,574]	0,0011	
nein	103	51 (49,5)	11,6 [7,0; n.b.]	43	10 (23,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,468 [1,253; 4,862]	0,0070	
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,9898
ja	129	71 (55,0)	7,2 [4,1; 11,8]	65	21 (32,3)	16,9 [14,1; n.b.]	1,873 [1,150; 3,050]	0,0104	
nein	179	100 (55,9)	10,4 [6,0; 13,4]	88	29 (33,0)	n.b. [14,4; n.b.]	1,898 [1,255; 2,869]	0,0021	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,6403
I oder II	250	148 (59,2)	7,0 [4,1; 10,4]	126	44 (34,9)	n.b. [14,4; n.b.]	1,987 [1,419; 2,782]	<0,0001	
III	58	23 (39,7)	15,7 [9,4; n.b.]	27	6 (22,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,552 [0,630; 3,823]	0,3376	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,6173
ja	276	151 (54,7)	9,9 [6,2; 12,1]	138	45 (32,6)	n.b. [15,6; n.b.]	1,846 [1,323; 2,575]	0,0003	
nein	32	20 (62,5)	3,5 [0,3; 11,8]	15	5 (33,3)	n.b. [1,0; n.b.]	2,364 [0,885;6,312]	0,0786	
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,3811
1	131	77 (58,8)	8,7 [5,6; 11,1]	66	20 (30,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,236 [1,367; 3,658]	0,0010	
≥ 2	177	94 (53,1)	9,4 [4,1; 15,7]	87	30 (34,5)	16,9 [14,1; n.b.]	1,670 [1,107; 2,519]	0,0141	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Alter									0,9063
≤ 75 J.	283	165 (58,3)	4,3 [2,8; 7,7]	135	65 (48,1)	9,8 [4,8; n.b.]	1,332 [0,999; 1,775]	0,0510	
> 75 J.	25	17 (68,0)	4,0 [1,4; 9,1]	18	9 (50,0)	8,4 [2,1; n.b.]	1,408 [0,625; 3,170]	0,4080	
Geschlecht									0,9584
männlich	174	99 (56,9)	5,6 [2,8; 9,4]	91	42 (46,2)	11,5 [4,8; n.b.]	1,321 [0,921; 1,896]	0,1293	
weiblich	134	83 (61,9)	4,0 [1,6; 8,3]	62	32 (51,6)	6,0 [2,4; n.b.]	1,349 [0,897; 2,029]	0,1548	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Ethnie									0,2731
kaukasisch	240	134 (55,8)	6,1 [3,8; 9,4]	122	53 (43,4)	14,9 [6,0; n.b.]	1,364 [0,992; 1,875]	0,0555	
asiatisch	46	30 (65,2)	2,4 [1,0; 5,7]	20	15 (75,0)	3,0 [1,2; 7,8)	0,976 [0,524; 1,817]	0,9355	
andere oder unbekannt	22	18 (81,8)	1,0 [0,3; 4,0]	11	6 (54,5)	6,0 [0,9; n.b.]	2,244 [0,886; 5,683]	0,0782	
Region									0,5522
Nordamerika	21	19 (90,5)	1,3 [0,3; 2,8]	12	10 (83,3)	1,3 [0,2; 4,7)	1,027 [0,473; 2,234]	0,9578	
Europa	203	108 (53,2)	8,2 [4,0; 15,6]	102	40 (39,2)	n.b. [8,4; n.b.]	1,506 [1,048; 2,165]	0,0265	
Asien-Pazifik	84	55 (65,5)	3,0 [1,3; 4,9]	39	24 (61,5)	4,8 [2,2; 7,8)	1,142 [0,706; 1,848]	0,5893	
ECOG Performance Status[d]									0,4985
0-1	294	173 (58,8)	4,3 [2,8; 8,2]	146	70 (47,9)	9,8 [4,8; n.b.]	1,358 [1,028; 1,792]	0,0310	
2	13	8 (61,5)	4,0 [0,3; n.b.]	7	4 (57,1)	5,6 [0,3; 5,6)	0,899 [0,259; 3,115]	0,8767	
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,1654
ja	285	172 (60,4)	4,0 [2,8; 6,5]	136	65 (47,8)	9,8 [4,8; n.b.]	1,408 [1,059; 1,874]	0,0186	
nein	23	10 (43,5)	n.b. [1,3; n.b.]	17	9 (52,9)	8,4 [1,0; n.b.]	0,794 [0,322; 1,958]	0,6227	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,1570
ja	99	52 (52,5)	5,6 [2,2; n.b.]	55	20 (36,4)	n.b. [7,8; n.b.]	1,746 [1,042; 2,926]	0,0328	
nein	209	130 (62,2)	4,0 [2,6; 7,4]	98	54 (55,1)	6,0 [2,8; 13,7)	1,148 [0,835; 1,577]	0,3970	

Endpunkt Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
Lenalidomid-Vortherapie									0,8539
ja	122	78 (63,9)	2,8 [1,3; 7,7]	74	37 (50,0)	8,3 [2,3; n.b.]	1,408 [0,952; 2,083]	0,0861	
nein	186	104 (55,9)	4,9 [3,2; 10,6]	79	37 (46,8)	9,8 [4,8; n.b.]	1,330 [0,914; 1,936]	0,1358	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,9577
ja	98	59 (60,2)	2,8 [1,2; 9,5]	55	26 (47,3)	6,0 [2,1; n.b.]	1,377 [0,867; 2,188]	0,1750	
nein	210	123 (58,6)	4,4 [3,1; 7,4]	98	48 (49,0)	9,8 [4,8; n.b.]	1,335 [0,956; 1,864]	0,0896	
IMiD-Vortherapie									0,8270
ja	205	127 (62,0)	4,0 [1,9; 6,1]	110	54 (49,1)	7,8 [3,9; n.b.]	1,380 [1,003; 1,898]	0,0471	
nein	103	55 (53,4)	6,9 [3,2; n.b.]	43	20 (46,5)	10,8 [4,8; n.b.]	1,280 [0,767; 2,137]	0,3487	
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,1666
ja	129	83 (64,3)	2,8 [1,3; 6,5]	65	28 (43,1)	14,9 [3,0; n.b.]	1,688 [1,099; 2,591]	0,0157	
nein	179	99 (55,3)	4,9 [3,2; 13,4]	88	46 (52,3)	8,3 [4,7; n.b.]	1,133 [0,798;1,608]	0,4904	
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,3627
I oder II	250	149 (59,6)	4,3 [2,9; 7,7]	126	59 (46,8)	10,8 [6,0; n.b.]	1,411 [1,044; 1,908]	0,0249	
III	58	33 (56,9)	4,2 [1,1; 15,4]	27	15 (55,6)	4,3 [0,7; n.b.]	1,034 [0,560; 1,908]	0,9178	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,4932
ja	276	166 (60,1)	4,2 [2,8; 6,5]	138	67 (48,6)	9,8 [4,8; n.b.]	1,377 [1,037; 1,829]	0,0273	
nein	32	16 (50,0)	13,4 [1,9; n.b.]	15	7 (46,7)	8,4 [1,0; n.b.]	1,036 [0,425; 2,525]	0,9355	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,7326
1	131	78 (59,5)	5,7 [2,8; 8,6]	66	33 (50,0)	8,4 [4,3; n.b.]	1,264 [0,841; 1,899]	0,2598	
≥ 2	177	104 (58,8)	4,0 [1,7; 8,5]	87	41 (47,1)	10,8 [3,9; n.b.]	1,395 [0,972; 2,003]	0,0720	
Erkrankungen des Immunsystems									
Alter									0,9995
≤ 75 J.	283	18 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	135	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,772 [1,037; 58,231]	0,0181	
> 75 J.	25	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	18	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.	
Geschlecht									0,9894
männlich	174	9 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0421	
weiblich	134	9 (6,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	62	1 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,785 [0,479; 29,892]	0,1747	
Ethnie									0,9999
kaukasisch	240	10 (4,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	122	1 (0,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,486 [0,574; 35,081]	0,1169	
asiatisch	46	4 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	20	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,2083	
andere oder unbekannt	22	4 (18,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	11	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,2184	
Region									0,9999
Nordamerika	21	3 (14,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	12	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0.1888	
Europa	203	9 (4,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	102	1 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,036 [0,511; 31,871]	0,1517	
Asien-Pazifik	84	6 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	39	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1286	
ECOG Performance Status[d]									0,9996
0-1	294	18 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	146	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,221 [1,098; 61,583]	0,0142	
2	13	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	7	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,9935
ja	285	17 (6,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	136	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,379 [0,982; 55,451]	0,0225	
nein	23	1 (4,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	17	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,5050	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,9931
ja	99	2 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,2988	
nein	209	16 (7,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	1 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,700 [0,888; 50,533]	0,0327	
Lenalidomid-Vortherapie									0,9896
ja	122	6 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	74	1 (1,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,147 [0,378; 26,192]	0,2633	
nein	186	12 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	79	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0300	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,9924
ja	98	4 (4,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1717	
nein	210	14 (6,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	1 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,028 [0,793; 45,852]	0,0479	
IMiD-Vortherapie									0,9931
ja	205	14 (6,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	110	1 (0,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,813 [0,896; 51,830]	0,0315	
nein	103	4 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	43	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,2245	
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,9919
ja	129	5 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	65	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1565	
nein	179	13 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	88	1 (1,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,969 [0,781; 45,635]	0,0501	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,9931
I oder II	250	16 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	1 (0,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,498 [0,994; 56,544]	0,0214	
III	58	2 (3,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	27	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,4009	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,9905
ja	276	16 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	138	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,297 [0,967; 55,041]	0,0238	
nein	32	2 (6,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	15	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,4092	
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,9907
1	131	10 (7,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	66	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0303	
≥ 2	177	8 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	87	1 (1,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,367 [0,421; 26,933]	0.2240	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC									
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Alter									0,9896
≤ 75 J.	283	11 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	135	14 (10,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,339 [0,154; 0,748]	0,0049	
> 75 J.	25	3 (12,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	18	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1839	
Geschlecht									0,7788
männlich	174	10 (5,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	11 (12,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,431 [0,183; 1,015]	0,0474	
weiblich	134	4 (3,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	62	3 (4,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,571 [0,128; 2,555]	0,4581	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Ethnie									0,9999
kaukasisch	240	14 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	122	9 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,739 [0,319; 1,708]	0,4769	
asiatisch	46	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	20	3 (15,0)	n.b. [11,5; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0036	
andere oder unbekannt	22	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	11	2 (18,2)	n.b. [1,1; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0219	
Region									0,1406
Nordamerika	21	1 (4,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	12	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,4795	
Europa	203	12 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	102	8 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,703 [0,287; 1,720]	0,4374	
Asien-Pazifik	84	1 (1,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	39	6 (15,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,066 [0,008; 0,548]	0,0008	
ECOG Performance Status[d]									0,9888
0-1	294	12 (4,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	146	14 (9,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,392 [0,181; 0,848]	0,0137	
2	13	2 (15,4)	n.b. [3,3; n.b.]	7	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,4070	
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,7505
ja	285	13 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	136	12 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,474 [0,216; 1,039]	0,0564	
nein	23	1 (4,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	17	2 (11,8)	n.b. [9,5; n.b.]	0,272 [0,024; 3,031]	0,2572	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,5236
ja	99	5 (5,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	4 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,652 [0,175; 2,432]	0,5214	
nein	209	9 (4,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	10 (10,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,375 [0,152; 0,924]	0,0266	

Endpunkt Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
Lenalidomid-Vortherapie									0,9821
ja	122	6 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	74	7 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,459 [0,154; 1,369]	0,1522	
nein	186	8 (4,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	79	7 (8,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,451 [0,163; 1,245]	0,1150	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,8185
ja	98	5 (5,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	6 (10,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,402 [0,122; 1,321]	0,1203	
nein	210	9 (4,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	8 (8,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,487 [0,188; 1,263]	0,1311	
IMiD-Vortherapie									0,5534
ja	205	9 (4,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	110	11 (10,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,393 [0,163; 0,950]	0,0316	
nein	103	5 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	43	3 (7,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,639 [0,152; 2,680]	0,5371	
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,4290
ja	129	6 (4,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	65	8 (12,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,324 [0,112; 0,937]	0,0284	
nein	179	8 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	88	6 (6,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,612 [0,212; 1,765]	0,3594	
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,0580
I oder II	250	5 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,208 [0,072; 0,599]	0,0013	
III	58	9 (15,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	27	3 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,168 [0,315; 4,327]	0,8158	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,4694
ja	276	13 (4,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	138	12 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,499 [0,227; 1,094]	0,0765	
nein	32	1 (3,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	15	2 (13,3)	n.b. [9,5; n.b.]	0,191 [0,017; 2,117]	0,1320	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,7059
1	131	4 (3,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	66	5 (7,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,354 [0,095; 1,323]	0,1067	
≥ 2	177	10 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	87	9 (10,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,500 [0,203; 1,233]	0,1247	
SUE nach SOC									
Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Alter									0,9922
≤ 75 J.	283	7 (2,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	135	10 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,294 [0,112; 0,774]	0,0084	
> 75 J.	25	1 (4,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	18	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,4096	
Geschlecht									0,4695
männlich	174	5 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	8 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,285 [0,093; 0,874]	0,0193	
weiblich	134	3 (2,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	62	2 (3,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,631 [0,105; 3,779]	0,6107	
Ethnie									0,9999
kaukasisch	240	8 (3,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	122	6 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,618 [0,214; 1,786]	0,3700	
asiatisch	46	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	20	3 (15,0)	n.b. [12,0; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0038	
andere oder unbekannt	22	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	11	1 (9,1)	n.b. [1,1; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1380	
Region									0,9999
Nordamerika	21	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	12	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.	
Europa	203	8 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	102	6 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,612 [0,212; 1,765]	0,3588	
Asien-Pazifik	84	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	39	4 (10,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0016	

Endpunkt Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
ECOG Performance Status[d]									0,9911
0-1	294	7 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	146	10 (6,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,312 [0,119; 0,821]	0,0126	
2	13	1 (7,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	7	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,5186	
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,6809
ja	285	7 (2,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	136	9 (6,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,329 [0,122; 0,886]	0,0208	
nein	23	1 (4,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	17	1 (5,9)	n.b. [9,5; n.b.]	0,608 [0,038; 9,849]	0,7235	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,5830
ja	99	3 (3,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	3 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,513 [0,103; 2,545]	0,4052	
nein	209	5 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	7 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,286 [0,091; 0,905]	0,0232	
Lenalidomid-Vortherapie									0,7069
ja	122	2 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	74	4 (5,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,267 [0,049; 1,458]	0,1016	
nein	186	6 (3,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	79	6 (7,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,383 [0,123; 1,190]	0,0853	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,5740
ja	98	2 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	4 (7,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,244 [0,045; 1,336]	0,0780	
nein	210	6 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	6 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,421 [0,136; 1,307]	0,1229	
IMiD-Vortherapie									0,8974
ja	205	5 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	110	7 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,334 [0,106; 1,054]	0,0494	
nein	103	3 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	43	3 (7,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,386 [0,078; 1,917]	0,2269	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,1370
ja	129	2 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	65	6 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,142 [0,028; 0,704]	0,0054	
nein	179	6 (3,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	88	4 (4,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,673 [0,190; 2,390]	0,5392	
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,9836
I oder II	250	5 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	7 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,323 [0,102; 1,019]	0,0424	
III	58	3 (5,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	27	3 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,357 [0,071; 1,783]	0,1902	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,9347
ja	276	7 (2,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	138	9 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,346 [0,128; 0,930]	0,0277	
nein	32	1 (3,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	15	1 (6,7)	n.b. [9,5; n.b.]	0,411 [0,026; 6,609]	0,5167	
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,9245
1	131	3 (2,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	66	4 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,310 [0,069; 1,394]	0,1068	
≥ 2	177	5 (2,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	87	6 (6,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,377 [0,115; 1,235]	0,0938	

Endpunkt **Subgruppen**	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem logistischen Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IMiD: Immunmodulierende Substanzen; ISS: International Staging System; J.: Jahre; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; l: Liter; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

In Tabelle 4-100 sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu häufigen UE jeglichen Schweregrads, zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie zu SUE, jeweils gruppiert nach MedDRA SOC, dargestellt. Für keine der SOC-Gruppierungen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Tabelle 4-101: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit (Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT)

Subgruppen	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
UE nach PT									
Diarrhö									
Alter									0,8021
≤ 75 J.	283	90 (31,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	135	20 (14,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,113 [1,301; 3,430]	0,0020	
> 75 J.	25	7 (28,0)	n.b. [9,3; n.b.]	18	2 (11,1)	n.b. [16,9; n.b.]	2,411 [0,498; 11,673]	0,2590	
Geschlecht									0,4248
männlich	174	51 (29,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	10 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,582 [1,310; 5,088]	0,0045	
weiblich	134	46 (34,3)	n.b. [15,7; n.b.]	62	12 (19,4)	n.b. [16,8; n.b.]	1,776 [0,941; 3,353]	0,0724	
Ethnie									0,0621
kaukasisch	240	72 (30,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	122	12 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,083 [1,673; 5,680]	0,0001	
asiatisch	46	19 (41,3)	17,7 [10,2; n.b.]	20	8 (40,0)	n.b. [1,6; n.b.]	0,911 [0,398; 2,086]	0,8199	
andere oder unbekannt	22	6 (27,3)	n.b. [7,2; n.b.]	11	2 (18,2)	n.b. [4,6; n.b.]	1,270 [0,255; 6,325]	0,7696	
Region									0,0392
Nordamerika	21	10 (47,6)	9,3 [5,7; n.b.]	12	5 (41,7)	15,6 [3,9; 15,6]	1,016 [0,343; 3,004]	0,9774	
Europa	203	54 (26,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	102	6 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,552 [1,958; 10,583]	0,0001	
Asien-Pazifik	84	33 (39,3)	n.b. [11,1; n.b.]	39	11 (28,2)	n.b. [13,8; n.b.]	1,346 [0,680; 2,664]	0,3936	
ECOG Performance Status[d]									0,9797
0-1	294	94 (32,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	146	22 (15,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,147 [1,350; 3,416]	0,0010	
2	13	3 (23,1)	n.b. [2,2; n.b.]	7	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,3723	

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									
ja	285	91 (31,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	136	20 (14,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,157 [1,329; 3,501]	0,0014	0,9264
nein	23	6 (26,1)	n.b. [8,6; n.b.]	17	2 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,080 [0,418; 10,346]	0,3606	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,4567
ja	99	28 (28,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	9 (16,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,722 [0,813; 3,651]	0,1510	
nein	209	69 (33,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	13 (13,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,469 [1,365; 4,467]	0,0020	
Lenalidomid-Vortherapie									0,9962
ja	122	44 (36,1)	n.b. [15,6; n.b.]	74	12 (16,2)	n.b. [16,9; n.b.]	2,201 [1,162; 4,171]	0,0129	
nein	186	53 (28,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	79	10 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,236 [1,137; 4,395]	0,0166	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,9806
ja	98	36 (36,7)	n.b. [10,4; n.b.]	55	9 (16,4)	n.b. [16,8; n.b.]	2,153 [1,035; 4,478]	0,0353	
nein	210	61 (29,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	13 (13,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,183 [1,199; 3,972]	0,0088	
IMiD-Vortherapie									0,1871
ja	205	72 (35,1)	n.b. [16,2; n.b.]	110	20 (18,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,894 [1,154; 3,110]	0,0102	
nein	103	25 (24,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	43	2 (4,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,349 [1,267; 22,583]	0,0105	

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,6931
ja	129	44 (34,1)	n.b. [16,2; n.b.]	65	11 (16,9)	n.b. [16,8; n.b.]	1,931 [0,996; 3,743]	0,0471	
nein	179	53 (29,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	88	11 (12,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,356 [1,231; 4,512]	0,0077	
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,9009
I oder II	250	81 (32,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	19 (15,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,193 [1,331; 3,615]	0,0016	
III	58	16 (27,6)	n.b. [15,6; n.b.]	27	3 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,938 [0,562; 6,683]	0,2860	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,9092
ja	276	88 (31,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	138	20 (14,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,178 [1,340; 3,540]	0,0013	
nein	32	9 (28,1)	n.b. [16,2; n.b.]	15	2 (13,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,107 [0,455; 9,766]	0,3298	
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,4868
1	131	40 (30,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	66	11 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,816 [0,932; 3,540]	0,0754	
≥ 2	177	57 (32,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	87	11 (12,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,500 [1,311; 4,769]	0,0040	
Infusionsbedingte Reaktion									
Alter									0,9912
≤ 75 J.	283	23 (8,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	135	3 (2,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,748 [1,125; 12,481]	0,0215	
> 75 J.	25	1 (4,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	18	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,3961	

Subgruppen	**KdD**			**Kd**			**KdD vs. Kd**		
	N[a]	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**N[a]**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-Kl]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert[b]**	**Inter-aktions-p-Wert[c]**
Geschlecht									0,8577
männlich	174	14 (8,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	2 (2,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,691 [0,839; 16,243]	0,0657	
weiblich	134	10 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	62	1 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,820 [0,617; 37,652]	0,0972	
Ethnie									0,9977
kaukasisch	240	14 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	122	2 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,621 [0,823; 15,930]	0,0692	
asiatisch	46	7 (15,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	20	1 (5,0)	n.b. [10,4; n.b.]	3,163 [0,389; 25,731]	0,2640	
andere oder unbekannt	22	3 (13,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	11	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,2059	
Region									0,3676
Nordamerika	21	2 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	12	2 (16,7)	n.b. [8,5; n.b.]	0,519 [0,072; 3,725]	0,5062	
Europa	203	13 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	102	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0093	
Asien-Pazifik	84	9 (10,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	39	1 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,290 [0,543; 33,880]	0,1344	
ECOG Performance Status[d]									0,9916
0-1	294	22 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	146	3 (2,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,731 [1,117; 12,465]	0,0222	
2	13	1 (7,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	7	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,4631	
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,9907
ja	285	21 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	136	3 (2,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,407 [1,016; 11,422]	0,0356	
nein	23	3 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	17	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1263	

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,9778
ja	99	7 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	1 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,858 [0,474; 31,380]	0,1748	
nein	209	17 (8,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	2 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,135 [0,955; 17,899]	0,0400	
Lenalidomid-Vortherapie									0,9866
ja	122	7 (5,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	74	3 (4,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,382 [0,357; 5,356]	0,6484	
nein	186	17 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	79	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0057	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,9848
ja	98	5 (5,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	3 (5,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,884 [0,210; 3,714]	0,8569	
nein	210	19 (9,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0022	
IMiD-Vortherapie									0,9908
ja	205	18 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	110	3 (2,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,317 [0,977; 11,264]	0,0433	
nein	103	6 (5,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	43	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1080	
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,9857
ja	129	7 (5,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	65	3 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,137 [0,293; 4,410]	0,8646	
nein	179	17 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	88	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0029	
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,9898
I oder II	250	22 (8,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	3 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,831 [1,147; 12,797]	0,0194	
III	58	2 (3,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	27	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,3617	

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,9913
ja	276	20 (7,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	138	3 (2,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,397 [1,009; 11,431]	0,0367	
nein	32	4 (12,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	15	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,1567	
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,9879
1	131	12 (9,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	66	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0114	
≥ 2	177	12 (6,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	87	3 (3,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,960 [0,553; 6,949]	0,2942	
Periphere sensorische Neuropathie									
Alter									0,9921
≤ 75 J.	283	18 (6,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	135	2 (1,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,994 [0,926; 17,228]	0,0446	
> 75 J.	25	2 (8,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	18	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,2563	
Geschlecht									0,9899
männlich	174	10 (5,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	91	2 (2,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,490 [0,545; 11,371]	0,2228	
weiblich	134	10 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	62	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0418	
Ethnie									0,9330
kaukasisch	240	11 (4,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	122	1 (0,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,165 [0,666; 40,072]	0,0797	
asiatisch	46	7 (15,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	20	1 (5,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,015 [0,371; 24,507]	0,2777	
andere oder unbekannt	22	2 (9,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	11	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,4259	

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Interaktions-p-Wert[c]
Region									0,9983
Nordamerika	21	5 (23,8)	n.b. [9,3; n.b.]	12	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0928	
Europa	203	7 (3,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	102	1 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,119 [0,383; 25,436]	0,2625	
Asien-Pazifik	84	8 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	39	1 (2,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,619 [0,453; 28,939]	0,1943	
ECOG Performance Status[d]									0,9917
0-1	294	18 (6,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	146	2 (1,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,188 [0,971; 18,065]	0,0367	
2	13	2 (15,4)	n.b. [2,5; n.b.]	7	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,3977	
Bortezomib- oder Ixazomib-Vortherapie									0,2745
ja	285	18 (6,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	136	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	7,899 [1,054; 59,201]	0,0169	
nein	23	2 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	17	1 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,411 [0,128; 15,598]	0,7780	
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib									0,9916
ja	99	3 (3,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,2245	
nein	209	17 (8,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	2 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,664 [0,846; 15,873]	0,0628	
Lenalidomid-Vortherapie									0,7197
ja	122	6 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	74	1 (1,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,393 [0,408; 28,212]	0,2288	
nein	186	14 (7,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	79	1 (1,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	5,592 [0,735; 42,562]	0,0609	
Therapierefraktär gegenüber Lenalidomid									0,5256
ja	98	5 (5,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	55	1 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,644 [0,308; 22,666]	0,3556	
nein	210	15 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	98	1 (1,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,516 [0,860; 49,369]	0,0365	

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-Kl]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]
IMiD-Vortherapie									0,9915
ja	205	13 (6,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	110	2 (1,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,134 [0,706; 13,915]	0,1129	
nein	103	7 (6,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	43	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0925	
Therapierefraktär gegenüber IMiD									0,5608
ja	129	6 (4,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	65	1 (1,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,851 [0,343; 23,703]	0,3099	
nein	179	14 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	88	1 (1,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,420 [0,844; 48,857]	0,0389	
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[e]									0,9918
I oder II	250	18 (7,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	126	2 (1,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,430 [1,028; 19,093]	0,0288	
III	58	2 (3,4)	n.b. [18,2; n.b.]	27	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,5170	
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie									0,1453
ja	276	18 (6,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	138	1 (0,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,338 [1,113; 62,481]	0,0134	
nein	32	2 (6,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	15	1 (6,7)	n.b. [4,9; n.b.]	0,870 [0,079; 9,641]	0,9098	
Anzahl der Vortherapien bei Einschluss									0,9893
1	131	10 (7,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	66	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [< 0,001; n.b.]	0,0287	
≥ 2	177	10 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	87	2 (2,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,234 [0,489; 10,201]	0,2866	

Datenschnitt 14.07.2019.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem logistischen Modell mit Subgruppenfaktor, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung als Kovariaten.

Subgruppen	KdD			Kd			KdD vs. Kd		
	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N[a]	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert[b]	Inter-aktions-p-Wert[c]

d: Werte zu Studienbeginn.

e: Krankheitsstadium bei Einschluss (ISS): Stadium I entspricht Serum β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l mit Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l.

CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IMiD: Immunmodulierende Substanzen; ISS: International Staging System; J.: Jahre; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; l: Liter; mg: Milligramm; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2020b)

Tabelle 4-101 enthält die Subgruppenergebnisse der Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT. Es wurden nur solche Ereignisse betrachtet, bei denen in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Gruppenunterschiede vorlagen. Für die Zeit bis zum Auftreten von Infusionsbedingten Reaktionen und die Zeit bis zum Auftreten von Peripheren sensorischen Neuropathien zeigen sich keine Effektmodifikationen durch eines der untersuchten Merkmale.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten von Diarrhö“ zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. In allen Regionen trat Diarrhö unter KdD häufiger auf als unter Kd. Bei Patienten aus Europa ist der in der Ereigniszeitanalyse beobachtete Unterschied statistisch signifikant. In den anderen Regionen, wo Diarrhö generell (über beide Behandlungsarme hinweg) häufiger berichtet wurde als in Europa, ist der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant.

In den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-113, Abbildung 4-114 und Abbildung 4-115) werden die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalyse mit einem signifikanten Interaktions-p-Wert dargestellt.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö – Region Nordamerika

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö – Region Europa

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 14.07.2019

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Diarrhö – Region Asien-Pazifik
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Nachfolgend sind in Tabelle 4-102 alle relevanten Änderungen der sicherheitsrelevanten Endpunkte zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt dargestellt.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Subgruppenanalysen – Relevante Änderungen zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppen**	**1. Datenschnitt (14.07.2019)**		**2. Datenschnitt (15.06.2020)**	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	**Interaktions-p-Wert**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Interaktions-p-Wert**
Gesamtüberleben				
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss		p = 0,0061		p = 0,0661
I oder II	HR = 1,113 [0,647; 1,914]; p = 0,6991		HR = 0,931 [0,606; 1,430]; p = 0,7444	
III	HR = 0,351 [0,178; 0,693]; p = 0,0016		HR = 0,477 [0,266; 0,856]; p = 0,0114	
ECOG Performance Status		p = 0,3348		p = 0,0382
0-1	HR = 0,810 [0,526; 1,247]; p = 0,3375		HR = 0,886 [0,619; 1,269]; p = 0,5091	
2	HR = 0,517 [0,115; 2,333]; p = 0,3825		HR = 0,304 [0,081; 1,148]; p = 0,0634	
ZBnT				
Region		p = 0,5756		p = 0,0207
Nordamerika	HR < 0,001 [< 0,001; n.b.]; p < 0,001		HR = 0,084 [0,025; 0,288]; p < 0,0001	
Europa	HR = 0,559 [0,375; 0,832]; p = 0,0037		HR = 0,613 [0,429; 0,876]; p = 0,0066	
Asien-Pazifik	HR = 0,357 [0,183; 0,0693]; p = 0,0015		HR = 0,453 [0,260; 0,790]; p = 0,0042	
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte)				
Therapierefraktär gegenüber IMiD		p = 0,0414		p = 0,0602
ja	HR = 1,08 [0,73; 1,61]; p = 0,6834		HR = 1,07 [0,72; 1,58]; p = 0,7341	
nein	HR = 0,63 [0,46; 0,87]; p = 0,0032		HR = 0,64 [0,46; 0,88]; p = 0,0034	

Endpunkt **Subgruppen**	**1. Datenschnitt (14.07.2019)**		**2. Datenschnitt (15.06.2020)**	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	**Interaktions-p-Wert**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Interaktions-p-Wert**
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE				
Geschlecht		p = 0,0466		p = 0,0629
männlich	OR = 0,608 [0,342; 1,079]; p = 0,0991 RR = 0,691 [0,454; 1,052] ARR = -0,095 [-0,208; 0,018]		OR = 0,833 [0,477; 1,453]; p = 0,5665 RR = 0,878 [0,592; 1,301] ARR = -0,038 [-0,153; 0,078]	
weiblich	OR = 1,631 [0,744; 3,575]; p = 0,2636 RR = 1,481 [0,778; 2,817] ARR = 0,078 [-0,039; 0,194]		OR = 2,058 [0,949; 4,463]; p = 0,0749 RR = 1,758 [0,938; 3,295] ARR = 0,122 [0,003; 0,241]	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führendes UE				
Therapierefraktär gegenüber Bortezomib oder Ixazomib		p = 0,0279		p = 0,0620
ja	OR = 0,946 [0,349; 2,562]; p = 1,0000 RR = 0,952 [0,398; 2,278] ARR = -0,006 [-0,115; 0,103]		OR = 1,049 [0,414; 2,657]; p = 1,0000 RR = 1,042 [0,472; 2,300] ARR = 0,006 [-0,111; 0,123]	
nein	OR = 0,253 [0,136; 0,472]; p < 0,0001 RR = 0,328 [0,198; 0,543] ARR = -0,206 [-0,306; -0,106]		OR = 0,368 [0,204; 0,663]; p = 0,0014 RR = 0,453 [0,286; 0,718] ARR = -0,162 [-0,263; -0,060]	
UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss[a]		–		p = 0,0004
I oder II	–		HR = 1,460 [1,135; 1,878]; p = 0,0031	
III	–		HR = 0,492 [0,275; 0,881]; p = 0,0157	

Endpunkt **Subgruppen**	**1. Datenschnitt (14.07.2019)**		**2. Datenschnitt (15.06.2020)**	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	**Interaktions-p-Wert**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Interaktions-p-Wert**
Therapierefraktär gegenüber IMiD[a]		–		p = 0,0377
ja	–		HR = 0,964 [0,677; 1,372]; p = 0,8353	
nein	–		HR = 1,555 [1,148; 2,108]; p = 0,0042	
UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Lenalidomid-Vortherapie[a]		–		p = 0,0428
ja	–		HR = 2,242 [1,290; 3,899]; p = 0,0033	
nein	–		HR = 1,034 [0,634; 1,688]; p = 0,8910	
UE nach PT - Diarrhö				
Region		p = 0,0392		p = 0,1994
Nordamerika	HR = 1,016 [0,343; 3,004]; p = 0,9774		HR = 1,016 [0,343; 3,004]; p = 0,9774	
Europa	HR = 4,552 [1,958; 10,583]; p = 0,0001		HR = 2,913 [1,489; 5,701]; p = 0,0011	
Asiatischer Pazifik	HR = 1,346 [0,680; 2,664]; p = 0,3936		HR = 1,547 [0,793; 3,020]; p = 0,1973	
AESI für Carfilzomib - Dyspnoe				
Alter		p = 0,1114		p = 0,0323
≤ 75 J.	HR = 0,953 [0,618; 1,470]; p = 0,8270		HR = 1,006 [0,655; 1,545]; p = 0,9797	
> 75 J.	HR = 0,313 [0,091; 1,075]; p = 0,0515		HR = 0,243 [0,075; 0,795]; p = 0,0112	
AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)				
Geschlecht		p = 0,0499		p = 0,0817
männlich	HR = 2,145 [0,814; 5,651]; p = 0,1137		HR = 1,810 [0,738; 4,438]; p = 0,1884	
weiblich	HR = 0,643 [0,322; 1,287]; p = 0,2091		HR = 0,669 [0,336; 1,330]; p = 0,2483	

Endpunkt **Subgruppen**	**1. Datenschnitt (14.07.2019)**		**2. Datenschnitt (15.06.2020)**	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	**Interaktions-p-Wert**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Interaktions-p-Wert**
Lenalidomid-Vortherapie		p = 0,0872		p = 0,0416
ja	HR = 0,682 [0,322; 1,447]; p = 0,3158		HR = 0,612 [0,293; 1,279]; p = 0,1874	
nein	HR = 1,823 [0,754; 4,406]; p = 0,1757		HR = 1,944 [0,809; 4,673]; p = 0,1302	
AESI für Carfilzomib – Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände				
Therapierefraktär gegenüber IMiD		p = 0,0935		p = 0,0487
ja	HR = 1,895 [0,211; 16,990]; p = 0,5614		HR = 2,268 [0,267; 19,245]; p = 0,4407	
nein	HR = 0,180 [0,035; 0,929]; p = 0,0210		HR = 0,180 [0,035; 0,929]; p = 0,0210	
Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie				
Geschlecht		p = 0,0604		p = 0,0429
männlich	HR = 0,727 [0,377; 1,403]; p = 0,3403		HR = 0,696 [0,367; 1,319]; p = 0,2641	
weiblich	HR = 2,009 [0,882; 4,573]; p = 0,0899		HR = 2,060 [0,907; 4,679]; p = 0,0776	
Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib - Hypertension				
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie		p = 0,0550		p = 0,0447
ja	HR = 1,434 [0,816; 2,519]; p = 0,2068		HR = 1,379 [0,823; 2,311]; p = 0,2202	
nein	HR = 0,373 [0,108; 1,293]; p = 0,1058		HR = 0,359 [0,103; 1,246]; p = 0,0922	
AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe)				
Geschlecht		p = 0,0499		p = 0,0817
männlich	HR = 2,145 [0,814; 5,651]; p = 0,1137		HR = 1,810 [0,738; 4,438]; p = 0,1884	
weiblich	HR = 0,643 [0,322; 1,287]; p = 0,2091		HR = 0,669 [0,336; 1,330]; p = 0,2483	

Endpunkt **Subgruppen**	**1. Datenschnitt (14.07.2019)**		**2. Datenschnitt (15.06.2020)**	
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	**Interaktions-p-Wert**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**Interaktions-p-Wert**
Lenalidomid-Vortherapie		p = 0,0872		p = 0,0416
ja	HR = 0,682 [0,322; 1,447]; p = 0,3158		HR = 0,612 [0,293; 1,279]; p = 0,1874	
nein	HR = 1,823 [0,754; 4,406]; p = 0,1757		HR = 1,944 [0,809; 4,673]; p = 0,1302	
AESI für Daratumumab – Virusinfektion				
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss		p = 0,0338		p = 0,0902
I oder II	HR = 1,615 [0,924; 2,823]; p = 0,0887		HR = 1,550 [0,915; 2,625]; p = 0,0999	
III	HR = 0,439 [0,152; 1,269]; p = 0,1189		HR = 0,555 [0,204; 1,513]; p = 0,2438	

a: Keine Subgruppenergebnisse vorhanden, da der Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation zum ersten Datenschnitt nicht signifikant war.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; IMiD: Immunmodulierende Substanzen; ISS: International Staging System; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Bezeichnung; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2020b)

Insgesamt zeigen sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nur wenige signifikante Effektmodifikationen bzw. relevante Änderungen zum ersten Datenschnitt. Die beobachteten Interaktionen betrafen diverse Merkmale und keines der Merkmale zeigt sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere Endpunkte hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

In den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-116, Abbildung 4-117, Abbildung 4-118, Abbildung 4-119, Abbildung 4-120, Abbildung 4-121, Abbildung 4-122, Abbildung 4-123, Abbildung 4-124, Abbildung 4-125, Abbildung 4-126, Abbildung 4-127, Abbildung 4-128, Abbildung 4-129, Abbildung 4-130, Abbildung 4-131, Abbildung 4-132, Abbildung 4-133, Abbildung 4-134, Abbildung 4-135, Abbildung 4-136, Abbildung 4-137 und Abbildung 4-138) werden die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalyse der Subgruppenanalysen des zweiten Datenschnitts mit relevanten Änderungen zum ersten Datenschnitt und einem signifikanten Interaktions-p-Wert dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen zum zweiten Datenschnitt ohne relevante Änderungen zum ersten Datenschnitt sind in Anhang 4-G dargestellt.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – ECOG Performance Status 1

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – ECOG Performance Status 2

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT – Region Nordamerika

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	103	89	77	67	53	46	40	36	36	30	5	2	0
KdD	207	190	164	151	133	120	106	99	95	83	19	5	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT – Region Europa

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Number of Subjects at Risk:

Kd	39	32	30	27	24	22	19	15	14	8	1	0	
KdD	84	81	73	64	62	60	51	50	43	35	15	3	0

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für ZBnT – Asien-Pazifik

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Krankheitsstadium (ISS) I oder II bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Krankheitsstadium (ISS) III bei Einschluss

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Therapierefraktär gegenüber IMiD

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Nicht therapierefraktär gegenüber IMiD

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Dyspnoe – Alter ≤ 75 Jahre

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE nach PT – Dyspnoe – Alter > 75 Jahre

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände – Therapierefraktär gegenüber IMiD

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Carfilzomib – Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände – Nicht therapierefraktär gegenüber IMiD

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Geschlecht männlich

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hämatopoetische Erythropenie – Geschlecht weiblich

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hypertension – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib – Hypertension – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

Quelle: (Amgen 2020b), Datenschnitt 15.06.2020

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für AESI für Daratumumab – Blutungsbegriffe (ausschließlich Laborbegriffe) – Patienten ohne Lenalidomid-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; NE: nicht anwendbar.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-103: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Publikationen (ja/nein [Zitat])**
CANDOR	ja (ClinicalTrialsGOV 2020; EU-Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2019, 2020)	ja (Amgen 2019c)	ja (Amgen 2017a, 2017b; Dimopoulos 2020)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Mit der Studie CANDOR liegt der Nutzenbewertung von Carfilzomib eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Phase III Überlegenheitsstudie zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um die maßgebliche Studie für die Erweiterung der Zulassung von KdD im Anwendungsgebiet des multiplen Myeloms. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT, der Kombination Kd.

Die Studie CANDOR wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-F). Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente (Studienprotokoll, SAP, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem relevanten ersten Datenschnitt der präspezifizierten Analyse vom 14.07.2019. Ein weiterer Datenschnitt wurde 36 Monate nach Beginn der Rekrutierung für den Endpunkt Gesamtüberleben spezifiziert (Protokollamendment). Für diesen zweiten Datenschnitt vom 15.06.2020 liegen ebenfalls Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten vor.

Studienqualität

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie CANDOR als niedrig bewertet (Anhang 4-F). Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Die Auswertung basiert auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig anzusehen ist.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die in der Studie CANDOR standardisiert erhoben und bewertet wurden. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde

in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert.

Um einer möglichen Verzerrung durch das offene Studiendesign entgegenzuwirken, wurden Endpunkte, die das Ansprechen oder die Progression betrafen, durch ein IRC beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte Kriterien (IMWG-Kriterien). Bei Endpunkten, die auf einer Selbsteinschätzung des Patienten beruhen, wie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, konnte die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Bei UE und AESI jeglichen Schweregrads ist die Möglichkeit einer erhöhten Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines SUE genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten wie beispielsweise für SUE von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung des Gruppenvergleichs ausgegangen.

Insgesamt wird die Validität der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie CANDOR als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind. Dies gilt insbesondere für das Gesamtüberleben, die Endpunkte zum Ansprechen, das PFS, die ZBnT und Endpunkte zur Sicherheit, außer UE jeglichen Schweregrads. Die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von PRO, wurden unverblindet erhoben, weshalb für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Nutzenaussagen zu diesen Endpunkten sind als Anhaltspunkt einzustufen. Zudem wurden die Nutzenaussagen der Endpunkte UE jeglichen Schweregrads aufgrund der fehlenden Verblindung als Anhaltspunkt bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von KdD bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zur ZVT Kd, erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie CANDOR.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib beurteilt wird, sind in Tabelle 4-115 zusammengefasst.

Tabelle 4-115: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,745 [0,491; 1,131] p-Wert: 0,1672 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 33,2 HR [95 %-KI]: 0,758 [0,536; 1,073] p-Wert: 0,1180 Zusätzliche Meta-Analyse CANDOR und CASTOR (Dreifachkombination vs. Zweifachkombination) HR [95 %-KI]: 0,764 [0,598; 0,977]	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
PFS	Primäranalyse: PFS nach IRC 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 15,8 HR [95 %-KI]: 0,630 [0,464; 0,854] p-Wert: 0,0028 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 15,8 HR [95 %-KI]: 0,629 [0,465; 0,852] p-Wert: 0,0025 Sensitivitätsanalyse: PFS nach ORCA 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. 15,3 HR [95 %-KI]: 0,572 [0,425; 0,770] p-Wert: < 0,0001 2. Datenschnitt Monate (Median): 28,6 vs. 15,2 HR [95 %-KI]: 0,590 [0,449; 0,776] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
ZBnT	Monate (Median): n.b. vs. 17,3 HR [95 %-KI]: 0,412 [0,296; 0,574] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Ansprechen	ORR Ereignisse: 84,3 vs. 74,7 % RR [95 %-KI]: 1,135 [1,025; 1,257] p-Wert: 0,0080	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	MRD-negative CR-Rate Ereignisse: 12,5 vs. 1,3 % RR [95 %-KI]: 9,816 [2,402; 40,110] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik[a,c] Skala Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 1. Datenschnitt Monate (Median): 12,9 vs. 17,8 HR [95 %-KI]: 1,41 [1,01; 1,97] p-Wert: 0,0419 2.Datenschnitt Monate (Median): 12,9 vs. 18,2 HR [95 %-KI]: 1,31 [0,95; 1,80] p-Wert: 0,0948	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
EQ-5D-VAS[a]	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 1. Datenschnitt Monate (Median): 6,6 vs. 4,7 HR [95 %-KI]: 0,80 [0,61; 1,03] p-Wert: 0,0738 2. Datenschnitt Monate (Median): 6,6 vs. 4,7 HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 0,99] p-Wert: 0,0366	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Skala Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)[c]	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 3,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99] p-Wert: 0,0318	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Sicherheit		
Expositionsdauer	1. Datenschnitt Monate (Median): 16,2 vs. 10,3 2. Datenschnitt Monate (Median): 19,2 vs. 10,3	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 1,7 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,200 [0,961; 1,498] p-Wert: 0,1087	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
SUE	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 10,3 vs. 13,2 HR [95 %-KI]: 1,152 [0,872; 1,521] p-Wert: 0,3165	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse[b]	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 1,7 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,193 [0,956; 1,490] p-Wert: 0,1197	
SUE ohne Progressionsereignisse[b]	Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 10,4 vs. 13,2 HR [95 %-KI]: 1,152 [0,871; 1,525] p-Wert: 0,3185	
UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten	Ereignisse: 22,4 vs. 24,8 % OR [95 %-KI]: 0,874 [0,555; 1,376] p-Wert: 0,5602	
UE, die zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib führten	Ereignisse: 21,1 vs. 21,6 % OR [95 %-KI]: 0,973 [0,606; 1,560] p-Wert: 0,9043	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
UE, die zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führten	1. Datenschnitt Ereignisse: 10,7 vs. 24,2 % RR [95 %-KI]: 0,443 [0,289; 0,679] p-Wert: 0,0003 2. Datenschnitt Ereignisse: 14,0 vs. 24,2 % RR [95 %-KI]: 0,577 [0,389; 0,856] p-Wert: 0,0087	
AESI für Carfilzomib	Embolie- und Thromboseereignisse Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,442 [0,229; 0,852] p-Wert: 0,0123	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,508 [1,066; 2,132] p-Wert: 0,0226	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 20,608 [2,832; 149,984] p-Wert: < 0,0001	
	Periphere Neuropathie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,874 [1,021; 3,440] p-Wert: 0,0394	
	Infektionen der Atemwege Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 5,1 vs. 7,6 HR [95 %-KI]: 1,324 [1,030; 1,701] p-Wert: 0,0280	
	Posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,226 [1,038; 4,773] p-Wert: 0,0349	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib	Akutes Nierenversagen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,402 [0,163; 0,990] p-Wert: 0,0405 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,436 [0,181; 1,050] p-Wert: 0,0570	
	Herzinsuffizienz Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,372 [0,169; 0,821] p-Wert: 0,0109	
	Embolie- und Thromboseereignisse Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,232 [0,084; 0,640] p-Wert: 0,0021	
	Hämatopoetische Thrombozytopenie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,582 [1,006; 2,486] p-Wert: 0,0457	
	Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis)[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,166 [1,010; 4,645] p-Wert: 0,0420 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,399 [1,128; 5,103] p-Wert: 0,0190	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
	Infektionen der Atemwege[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,674 [1,066; 2,628] p-Wert: 0,0237 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,823 [1,178; 2,823] p-Wert: 0,0063	
SAESI für Carfilzomib	Akutes Nierenversagen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,337 [0,125; 0,907] p-Wert: 0,0239 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,410 [0,162; 1,037] p-Wert: 0,0519	
	Infektionen der Atemwege[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,482 [0,920; 2,387] p-Wert: 0,1031 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,614 [1,019; 2,557] p-Wert: 0,0394	
AESI für Daratumumab	Intravaskuläre Hämolyse[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,169 [0,033; 0,874] p-Wert: 0,0161 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,302 [0,080; 1,13] p-Wert:0,0607	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
Häufige UE nach SOC	Endokrine Erkrankungen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,472 [0,194; 1,146] p-Wert: 0,0899 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,424 [0,179; 1,003] p-Wert: 0,0444	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): 9,4 vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,896 [1,384; 2,599] p-Wert: < 0,0001	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): 4,2 vs. 8,4 HR [95 %-KI]: 1,334 [1,018; 1,748] p-Wert: 0,0367 2. Datenschnitt Monate (Median): 4,2 vs. 8,4 HR [95 %-KI]: 1,285 [0,986; 1,674] p-Wert: 0,0638	
	Erkrankungen des Immunsystems[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 8,023 [1,071; 60,106] p-Wert: 0,0158 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,718 [0,806; 9,172] p-Wert: 0,0932	

Endpunkte	**Ergebnisse (KdD vs. Kd)**	**Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens**
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): 3,5 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 1,215 [0,965; 1,531] p-Wert: 0,0973 2. Datenschnitt Monate (Median): 3,5 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 1,266 [1,008; 1,589] p-Wert: 0,0425	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,350 [0,928; 1,965] p-Wert: 0,1153 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,443 [1,001; 2,081] p-Wert: 0,0480	
Häufige UE nach PT	Diarrhö Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 2,163 [1,362; 3,437] p-Wert: 0,0008	
	Infusionsbedingte Reaktionen[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,072 [1,226; 13,527] p-Wert: 0,0133 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,176 [1,260; 13,838] p-Wert: 0,0113	
	Periphere sensorische Neuropathie[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,599 [1,074; 19,690] p-Wert: 0,0238 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 4,929 [1,158; 20,983] p-Wert: 0,0167	

Endpunkte	Ergebnisse (KdD vs. Kd)	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC	Erkrankungen der Nieren und Harnwege Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,450 [0,214; 0,944] p-Wert: 0,0301	
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT	Thrombozytopenie[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,557 [0,990; 2,449] p-Wert: 0,0543 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 1,570 [0,999; 2,468] p-Wert: 0,0494	
Häufige SUE nach SOC	Erkrankungen der Nieren und Harnwege[a] Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,351 [0,138; 0,890] p-Wert: 0,0211 2. Datenschnitt Monate (Median): n.b. vs. n.b. HR [95 %-KI]: 0,416 [0,173; 1,004] p-Wert: 0,0443	

a: Darstellung des Ergebnisses des zweiten Datenschnitts aufgrund einer relevanten Änderung zum ersten Datenschnitt.

b: Progressionsereignisse sind definiert als das Auftreten eines multiplen Myeloms und Plasmozytoms.

c: Ausschließlich Skalen mit signifikanten Effekten dargestellt.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IRC: Independent Review Committee; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KdD: Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab; KI: Konfidenzintervall; MRD-negative CR-Rate: Kein Nachweis einer minimalen Resterkrankung bei kompletter Remission; n.b.: nicht berechenbar; ORCA: Onyx Response Computational Assessment; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Mortalität

Patienten unter der Dreifachkombination KdD hatten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (14.07.2019) im Vergleich zu Patienten unter der Zweifachkombination Kd ein um 25 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,745 [0,491; 1,131]; p = 0,1672). Ab dem 12. Monat zeigt sich unter KdD eine durchgehend höhere Überlebensrate gegenüber Kd. Der positive Trend des Gesamtüberlebens wird in der Analyse zum zweiten Datenschnitt bestätigt

(HR [95 %-KI]: 0,758 [0,536; 1,073]; p = 0,1180). Das mediane Gesamtüberleben ist auch zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts im KdD-Arm noch nicht erreicht und liegt im Kd-Arm bei 33,2 Monaten.

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie CANDOR (KdD vs. Kd) mit denen der Studie CASTOR (DVd vs. Vd) zeigt bei deutlich homogenen Effekten (p-Wert Heterogenitätstest: p = 0,9501; I^2 = 0,00%) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Dreifachkombination mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination mit einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,764 [0,598; 0,977]).

In der Studie CANDOR zeigt das Gesamtüberleben bereits zum ersten Datenschnitt einen positiven Trend, der sich im zweiten Datenschnitt verstärkt. Insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Erkrankung stellt die Reduktion des Mortalitätsrisikos gegenüber der ZVT eine eindeutige klinisch relevante therapeutische Verbesserung für Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom dar. Für die Nutzendimension Mortalität wird ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

PFS

In der Analyse des primären Endpunkts PFS, bewertet durch ein IRC, zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (14.07.2019) im KdD-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos einer Progression oder des Todes um 37 % (HR [95 %-KI]: 0,630 [0,464; 0,854]; p = 0,0028) im Vergleich zum Kd-Arm. Im Kaplan-Meier Verlauf zeigt sich eine früh einsetzende Trennung und ein im weiteren Studienverlauf zunehmender Vorteil zugunsten der Dreifachkombination KdD im Gegensatz zur Zweifachkombination Kd. Das mediane PFS war im KdD-Arm noch nicht erreicht und lag im Kd-Arm bei 15,8 Monaten. Die Sensitivitätsanalyse des PFS (bewertet durch den Sponsor mittels ORCA) zeigt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts ein ähnliches Bild (HR [95 %-KI]: 0,572 [0,425; 0,770]; p < 0,0001). Zum zweiten Datenschnitt ergab sich, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 27 Monaten in beiden Armen, eine Verbesserung des medianen ORCA-bewerteten PFS um 13,4 Monate für KdD (28,6 vs. 15,2 Monate) und eine Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 41 % (HR [95 %-KI]: 0,590 [0,449; 0,776]; p < 0,0001). Die hier gezeigte Verlängerung des medianen PFS durch KdD ist für Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom von großer Bedeutung, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet, und diese unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren kann (Jordan 2014; Ludwig 2014a; Mols 2012).

ZBnT

KdD zeigt gegenüber Kd zum ersten Datenschnitt (14.07.2019) ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der ZBnT. Patienten unter KdD haben eine signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit von 59 % eine nachfolgende Therapie erhalten zu müssen (HR [95 %-KI]:

0,412 [0,296; 0,574]; p < 0,0001). Es wurde im KdD-Arm bei 23,7 % der Patienten eine nachfolgende Anti-Myelomtherapie initiiert, im Kd-Arm waren es zu diesem Zeitpunkt 45,5 %. Die mediane ZBnT liegt im Kd-Arm bei 17,3 Monaten und war im KdD-Arm noch nicht erreicht. Die Verlängerung der Zeit, in der keine Notwendigkeit für den Beginn einer weiteren Folgetherapie besteht, ist für den betroffenen Patienten relevant. Der Zeitraum ist charakterisiert durch das Ausbleiben einer für den Patienten spürbaren Krankheitsprogression und der damit verbundenen Erhöhung des Risikos für Endorganschäden. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die bei Patienten durch Progression und den damit verbundenen Start der nächsten Therapielinie entstehen, durch eine Verlängerung der ZBnT vermieden. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen verbunden sein können, ist die Verlängerung der ZBnT auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten von Bedeutung.

Ansprechen

Die Überlegenheit der Dreifachkombination KdD gegenüber der ZVT Kd konnte zum ersten Datenschnitt (14.07.2019) auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Unter KdD erreichten 84,3 % der Studienteilnehmer eine ORR im Vergleich zu 74,7 % unter Kd (RR [95 %-KI]: 1,135 [1,025; 1,257]; p = 0,0080). Die mediane DOR liegt im Kd-Arm bei 16,6 Monaten und war im KdD-Arm noch nicht erreicht. Des Weiteren zeigt sich in der MRD-negativen CR-Rate zum ersten Datenschnitt eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit der Zweifachkombination (Kd) durch die Hinzunahme von Daratumumab (KdD) (KdD: 12,5 % vs. Kd: 1,3 %; RR [95 %-KI]: 9,816 [2,402; 40,110]; p < 0,0001). Die MRD-Negativität bei Patienten mit multiplen Myelom korreliert mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben und dient der Prognose des Rezidivrisikos (FDA 2020; G-BA 2020a; Mina 2020), wodurch dieser Endpunkt von hoher Relevanz für den Patienten ist. Eine mindestens komplette Remission (≥ CR) wird unter KdD im Vergleich zu Kd mehr als doppelt so häufig erreicht (KdD: 28,5 % vs. Kd: 10,4 %). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (≥ VGPR) wird deutlich häufiger unter KdD erreicht (KdD: 69,2 % vs. Kd: 48,7 %). Die Behandlung mit KdD führte nicht nur zu einer besseren ORR und Qualität (Tiefe) der Remission im Vergleich zu Kd, sondern kann darüber hinaus auch die Ansprechdauer verlängern. Die mediane Ansprechdauer beträgt im Kd-Arm 16,6 Monate während die mediane Ansprechdauer zum ersten Datenschnitt im KdD-Arm noch nicht erreicht war. Die längere Ansprechdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind.

Insgesamt bilden die Endpunkte ORR, MRD-negative CR-Rate sowie Tiefe und Dauer der Remission bedeutende Therapieziele im Anwendungsgebiet ab und sind daher von besonderer Relevanz für die Patienten.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts bei der Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen des etablierten und validierten krebsspezifischen Fragebogen European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire (EORTC

QLQ-C30) berücksichtigt und operationalisiert als Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung (Schwellenwert ≥ 10 Punkte). Mit Ausnahme der Symptomskala Übelkeit / Erbrechen zeigt sich für keine der untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte zwischen der Dreifach- und der Zweifachkombination. Der signifikante, jedoch nur geringfügige Unterschied zuungunsten von KdD für die Symptomskala Übelkeit / Erbrechen im ersten Datenschnitt (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,01; 1,97]; p = 0,0419) konnte im zweiten Datenschnitt nicht bestätigt werden (HR [95 %-KI]:1,31 [0,95; 1,80]; 0,0948).

Eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) tritt unter KdD zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts signifikant später auf im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,59; 0,99]; p = 0,0366).

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit KdD erzielt gegenüber Kd eine Verlängerung des PFS und der ZBnT, eine Verbesserung der Remission in Tiefe und Dauer sowie der MRD-negativen CR-Rate und eine signifikante Verlängerung bis zur relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS). Aufgrund der Abschwächung schwerer Symptome und der spürbaren Linderung der Myelom-Erkrankung liegt ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen EORTC QLQ-MY20 erhoben. Bei beiden Fragebögen handelt es sich um etablierte und validierte Instrumente.

Für den Endpunkt Soziale Funktion zeigt sich in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil von KdD gegenüber Kd. Im KdD-Arm war die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion statistisch signifikant um einen Monat verlängert (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,99]; p = 0,0318). Auch zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für KdD vor (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; p = 0,0208). Zudem zeigen sich für weitere Lebensqualitätsendpunkte Vorteile für KdD gegenüber Kd, die allerdings nicht statistisch signifikant sind. So treten unter KdD später als unter Kd eine relevante Verschlechterung für den Endpunkt Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,63; 1,09]; p = 0,1555) und für den Endpunkt Körperbild des EORTC QLQ-MY20 (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,62; 1,09]; p = 0,1561) ein.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die krankheitsbedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Engelhardt 2020; Jordan 2014; Mols 2012), wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Unter der Behandlung mit KdD war zu beobachten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der

Lebensqualität im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Zweifachkombination Kd sogar reduziert werden konnte. Aufgrund einer der moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Die mediane Expositionsdauer war mit 16,2 Monaten im KdD-Arm im Vergleich zu 10,3 Monaten im Kd-Arm zum ersten Datenschnitt und mit 19,2 Monaten im KdD-Arm im Vergleich zu 10,3 Monaten zum zweiten Datenschnitt deutlich länger. Um die danit einhergehende unterschiedliche Beobachtungsdauer angemessen zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen für UE für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts wurden bei 99,4 % der mit KdD und 96,1 % der mit Kd behandelten Patienten mindestens ein UE berichtet. Für das Auftreten schwerer UE (Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE)-Grad ≥ 3) und für SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (schwere UE HR [95 %-KI]: 1,200 [0,961; 1,498]; p = 0,1087 bzw. SUE HR [95 %-KI]: 1,152 [0,872; 1,521]; p = 0,3165). Auch im Auftreten von UE, die zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,902 [0,639; 1,274]; p = 0,5602). Bei den zum dauerhaften Absetzen von Dexamethason führenden UE zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein signifikanter Unterschied zugunsten von KdD (1. Datenschnitt: RR [95 %-KI]: 0,443 [0,289; 0,679]; p = 0,0003 vs. 2. Datenschnitt: RR [95 %-KI]: 0,577 [0,389; 0,856]; p = 0,0087).

Die Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, bei denen Progressionsereignisse bei der Auswertung unberücksichtigt blieben, zeigen zur Hauptanalyse konsistente Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Aufgrund des Sicherheitsprofils von Carfilzomib und Daratumumab waren im CANDOR Studienprotokoll UE von besonderem Interesse (AESI) präspezifiziert worden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Carfilzomib

Bei den für Carfilzomib präspezifizierten AESI jeglichen Schweregrads zeigt sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts für die folgenden Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Embolie- und Thromboseereignisse (HR [95 %-KI]: 0,442 [0,229; 0,852]; p = 0,0123), Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 1,508 [1,066; 2,132]; p = 0,0226), Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 20,608 [2,832; 149,984]; p < 0,0001), periphere Neuropathie (HR [95 %-KI: 1,874 [1,021; 3,440]; p = 0,0394]), Infektionen der Atemwege (HR [95 %-KI]: 1,324 [1,030; 1,701]; p = 0,0280) sowie posteriores reversibles Leukoenzephalopathiesyndrom (HR [95 %-KI]:

2,226 [1,038; 4,773]; p = 0,0349). Mit Ausnahme des AESI Embolie- und Thromboseereignisse (häufiger im Kd-Arm) und Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen Tag der ersten Carfilzomib-Dosis) (häufiger im KdD-Arm), deuten die beobachteten Unterschiede auf einen höchstens geringfügigen Vor- oder Nachteil für einen der Behandlungsarme hin.

Bei schweren AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) für Carfilzomib zeigt sich für akutes Nierenversagen (HR [95 %-KI]:0,402 [0,163; 0,990]; p = 0,0405), Herzinsuffizienz (HR [9 5%-KI]: 0,372 [0,169; 0,821]; p = 0,0109), Embolie- und Thromboseereignisse (HR [95 %-KI]: 0,232 [0,084; 0,640]; p = 0,0021) und hämatopoetische Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 1,582 [1,006; 2,486]; p = 0,0457) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD im Vergleich zu Kd. Der Unterschied im schweren akuten Nierenversagen ist zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht mehr signifikant (HR [95 %-KI]: 0,436 [0,181; 1,050]; p = 0,0570). Für Infusionsreaktionen (Ereignis am gleichen Tag einer beliebigen Carfilzomib-Dosis) (HR [95 %-KI]: 2,166 [1,010; 4,645]; p = 0,0420) und Infektionen der Atemwege (HR [95 %-KI]: 1,674 [1,066; 2,628]; p = 0,0237) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd. Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich für diese beiden Ereignisse Effektschätzer von HR [95 %-KI]: 2,399 [1,128; 5,103] (p = 0,0190) respektive HR [95 %-KI]: 1,823 [1,178; 2,823] (p = 0,0063)

Bei den schwerwiegenden AESI (SAESI) für Carfilzomib zeigt sich für das Ereignis akutes Nierenversagen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 0,337 [0,125; 0,907]; p = 0,0239). Der Unterschied ist zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht mehr signifikant (HR [95 %-KI]: 0,410 [0,162; 1,037]; p = 0,0519). Des Weiteren zeigt sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ein signifikanter Unterschied in den schwerwiegenden Infektionen der Atemwege zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd (HR [95 %-KI]: 1,614 [1,019; 2,557]; p = 0,0394).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für Daratumumab

Bei den für Daratumumab präspezifizierten AESI jeglichen Schweregrads zeigt sich für das Ereignis intravaskuläre Hämolyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von KdD (HR [95 %-KI]: 0,169 [0,033; 0,874]; p = 0,0161). Der Unterschied ist zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht mehr signifikant (HR [95 %-KI]: 0,302 [0,080; 1,13]; p = 0,0607). Insgesamt berichteten 18,2 % der Patienten im KdD-Arm eine Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktion (Ereignis am gleichen oder nächsten Tag einer Daratumumab-Dosis) und 12,3 % der Patienten dieses Behandlungsarmes berichteten eine solche Infusionsreaktion in Zusammenhang mit der ersten Daratumumab-Dosis.

Häufige unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach MedDRA Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit unter KdD im Vergleich zu Kd für das Auftreten von UE aus den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 1,896 [1,384; 2,599]; p < 0,0001), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]: 1,334 [1,018; 1,748]; p = 0,0367) sowie Erkrankungen des Immunsystems (HR [95 %-KI]: 8,023

[1,071; 60,106]; p = 0,0158). Mit Ausnahme der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind die beobachteten Unterschiede in ihrem Ausmaß nicht größer als geringfügig (Tabelle 4-115). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts sind die Unterschiede der UE aus den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 %-KI]: 1,285 [0,986; 1,674]; p = 0,0638) und Erkrankungen des Immunsystems (HR [95 %-KI]: 2,718 [0,806; 9,172]; p = 0,0932) nicht mehr signifikant. Des Weiteren zeigt sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ein signifikanter Unterschied in den SOC endokrine Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,424 [0,179; 1,003]; p = 0,0444) zugunsten von KdD und in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 1,266 [1,008; 1,589]; p = 0,0425) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 %-KI]: 1,443 [1,001; 2,081]; p = 0,0480) zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd.

Bei den UE nach PT zeigt sich im KdD-Arm eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Diarrhö (HR [95 %-KI]: 2,163 [1,362; 3,437]; p = 0,0008), infusionsbedingten Reaktionen (HR [95 %-KI]: 4,072 [1,226; 13,527]; p = 0,0133) und peripheren sensorischen Neuropathien (HR [95 %-KI]: 4,599 [1,074; 19,690]; p = 0,0238) im Vergleich zum Kd-Arm. Für infusionsbedingte Reaktionen und periphere sensorische Neuropathien zeigen sich zum zweiten Datenschnitt leichte Änderung für die jeweiligen Effektschätzer (HR [95 %-KI]: 4,176 [1,260; 13,838]; p = 0,0113 respektive HR [95 %-KI]: 4,929 [1,158; 20,983]; p = 0,0167).

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich unter der Behandlung mit KdD im Vergleich zu Kd ein statistisch signifikanter Vorteil beim Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (HR [95 %-KI]: 0,450 [0,214; 0,944]; p = 0,0301).

Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT zeigt sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ein signifikanter Unterschied für Thrombozytopenien (HR [95 %-KI]: 1,570 [0,999; 2,468]; p = 0,0494) zuungunsten von KdD im Vergleich zu Kd.

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zeigt sich unter der Behandlung mit KdD im Vergleich zu Kd eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (HR [95 %-KI]: 0,351 [0,138; 0,890]; p = 0,0211). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts deutete der statistische Test weiterhin auf diesen statistisch signifikanten Vorteil für KdD gegenüber Kd hin (HR [95 %-KI]: 0,416 [0,173; 1,004]; p = 0,0443).

Bei den SUE nach PT zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen KdD und Kd.

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt zeigt die Behandlung mit der Dreifachkombination KdD trotz einer längeren Expositionsdauer im Vergleich zur gut verträglichen Zweifachkombination Kd **keinen Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial.**

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, ZBnT, ORR, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit zeigen sich vereinzelt Effektmodifikationen, die nicht konsistent über mehrere Endpunkte hinweg zu sehen sind. Daraus können keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die untersuchte Population von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, zeigen die Ergebnisse der Studie CANDOR für die Dreifachkombination KdD Vorteile in der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit sowie einen positiven Trend in der Mortalität gegenüber der Zweifachkombination Kd. Die durchgeführte Meta-Analyse für die Mortalität zeigt dabei einen klaren Überlebensvorteil der Dreifachkombinationen gegenüber Zweifachkombinationen. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von KdD gegenüber der ZVT Kd treffen:

- In der Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** durch den positiven Trend in der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Reduktion des Sterberisikos um 24 %), der sich zum zweiten Datenschnitt verstärkt und der die damit verbundene klinisch relevante Verbesserung der Prognose von Patienten mit rezidiviertem / refraktären multiplen Myelom bestätigt. Zudem zeigt die durchgeführte Meta-Analyse zum Gesamtüberleben der Studie CANDOR (KdD vs. Kd) mit denen der Studie CASTOR (DVd vs. Vd) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Dreifachkombinationen mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombinationen mit einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason

- In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** auf Basis der deutlichen Verlängerung des PFS (Median nicht erreicht) mit einer langanhaltenden Krankheitsfreiheit und Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression um 37 %, einer deutlichen verlängerten Zeit bis zur Notwendigkeit der sofortigen Einleitung einer Folgetherapie sowie einer Verbesserung des Ansprechens und der Abschwächung schwerer Symptome und spürbaren Linderung der Myelom-Erkrankung mit einhergehender Verbesserung des Gesundheitszustands.

- In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** durch die deutliche Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf und einer dadurch deutlichen und nicht nur geringfügigen Verbesserung der Lebensqualität.

- In der Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich auf Basis der gezeigten Vor- und Nachteile und einer insgesamt guten Verträglichkeit **kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial**.

Insgesamt zeigt KdD im Vergleich zur ZVT Kd eine deutliche Verbesserung, die im Ausmaß mindestens der Kategorie gering entspricht. Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myeloms und der therapeutischen Zielsetzung ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2017a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Stand: 14.08.2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14_Modul4A_Carfilzomib.pdf, abgerufen am: 07.06.2020.
2. Amgen 2017b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 B. Stand: 14.08.2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.
3. Amgen 2019a. *Clinical study protocol amendment 4 20160275 (CANDOR): a randomized, open-label, phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR)*. Data on file.
4. Amgen 2019b. *Clinical study protocol amendment 5 20160275 (CANDOR): a randomized, open-label, phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR)*. Data on file.
5. Amgen 2019c. *Clinical study report 20160275 (CANDOR): a randomized, open-label, phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR)*. Data on file.
6. Amgen 2019d. *Statistical analysis plan 20160275 (CANDOR): a randomized, open-label, phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR)*. Data on file.
7. Amgen 2020a. *Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2020*. Data on file.
8. Amgen 2020b. *Post-hoc Analysen zu 20160275 (CANDOR)*. Data on file.

9. Anderson K. C., Kyle R. A., Rajkumar S. V. et al. 2008. *Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma.* Leukemia 22 (2), S. 231–239.

10. Bladé J., Samson D., Reece D. E. et al. 1998. *Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant.* British Journal of Haematology 102 (5), S. 1115–1123.

11. Chanan-Khan A. A. und Giralt S. 2010. *Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents.* Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (15), S. 2612–2624.

12. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03158688 / 20160275 2016-003554-33*. NCT03158688 / 2016-003554-33. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688, abgerufen am: 15.10.2020.

13. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30.* Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (1), S. 89–96.

14. Davies F. E. 2017. *Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy?* Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2017 (1), S. 205–211.

15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. *Leitlinie - Multiples Myelom*: *Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2018*. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 11.12.2020.

16. Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.-V. et al. 2020. *Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.* The Lancet 396 (10245), S. 186–197.

17. Dimopoulos M. A., Dytfeld D., Grosicki S. et al. 2018. *Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma.* The New England Journal of Medicine 379 (19), S. 1811–1822.

18. Durie B. G. 2018. *Concise review of the disease and treatment options. Multiple myeloma. 2018 edition*: *International Myeloma Foundation*. Verfügbar unter: https://www.myeloma.org/sites/default/files/resource/ConciseReview.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.

19. Durie B. G., Harousseau J.-L., Miguel J. S. et al. 2006. *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia 20 (9), S. 1467–1473.

20. Engelhardt M., Ihorst G., Singh M. et al. 2020. *Health-related quality of life (HRQoL) reported by patients with multiple myeloma (MM) in germany. Poster. 34. Deutscher Krebskongress, Berlin, February 19-22, 2020*. Data on file.

21. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Mye*: *2016-003554-33 / 20160275*. 2016-003554-33. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003554-33, abgerufen am: 15.10.2020.

22. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, abgerufen am: 15.05.2020.

23. EuroQoL Research Foundation 2019. *EQ-5D-5L user guide - basic information on how to use the EQ5D-5L instrument*: *Version 3.0. Updated September 2019*. Verfügbar unter: https://euroqol.org/publications/user-guides/, abgerufen am: 04.08.2020.

24. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. 2019. *Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma.* The New England Journal of Medicine 380 (22), S. 2104–2115.

25. Food and Drug Administraion (FDA) 2020. *Hematologic malignancies: regulatory considerations for use of minimal residual disease in development of drug and biological products for treatment*: *Guidance for industry*. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/hematologic-malignancies-regulatory-considerations-use-minimal-residual-disease-development-drug-and, abgerufen am: 08.04.2020.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf, abgerufen am: 07.06.2020.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Panobinostat*. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_TrG.pdf, abgerufen am: 17.06.2020.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf, abgerufen am: 22.04.2020.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf, abgerufen am: 03.08.2020.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf, abgerufen am: 08.04.2020.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).* Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf, abgerufen am: 03.08.2020.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf, abgerufen am: 03.08.2020.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-176. Wirkstoff Carfilzomib.* Data on file.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Daratumumab (D-521 + D-522)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-521/2020-06-22_Wortprotokoll_Daratumumab_D-521.pdf, abgerufen am: 10.08.2020.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf, abgerufen am: 03.08.2020.
40. Harousseau J.-L., Dimopoulos M. A., Wang M. et al. 2010. *Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.* Haematologica 95 (10), S. 1738–1744.
41. Herrera G. A., Joseph L., Gu X. et al. 2004. *Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia.* Archives of Pathology & Laboratory Medicine 128 (8), S. 875–879.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1885/2013-10-01-D-077_Regorafenib_Addendum.pdf, abgerufen am: 18.09.2020.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Daratumumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A17-40*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2184/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_Addendum.pdf, abgerufen am: 21.08.2020.

44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden*: *Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, abgerufen am: 15.12.2020.

45. Jordan K., Proskorovsky I., Lewis P. et al. 2014. *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a european, multicenter cohort study*. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 22 (2), S. 417–426.

46. Kumar S. K., Callander N. S., Baljevic M. et al. 2020. *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): multiple myeloma, Version 2.2021 - 09. September 2020*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site, abgerufen am: 11.12.2020.

47. Kvam A.-K., Fayers P. M. und Wisløff F. 2011. *Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma.* European Journal of Haematology 87 (4), S. 330–337.

48. Kyriakou C., Murphy P., Petrucci M. T. et al. 2015. *Health-related quality of life in lenalidomide and bortezomib treated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Session: 902 - Health Services and Outcomes Research – Malignant Diseases: Poster I. Abstract 2085. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition*. Verfügbar unter: https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper82987.html, abgerufen am: 10.08.2020.

49. Lahuerta J. J., Paiva B., Vidriales M.-B. et al. 2017. *Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials.* Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (25), S. 2900–2910.

50. Lefebvre C., Manheimer E. und Glanville J. 2011. *Chapter 6.4.11.1: Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011). In: Higgins, J.P.&Green, S. (editors). The Cochrane Collaboration*. Verfügbar unter: http://handbook.cochrane.org/, abgerufen am: 23.04.2020.

51. Leleu X., Petrucci M. T., Welslau M. et al. 2013. *Psychometric performance of the EORTC Quality-Of-Life Core Questionnaire (QLQ-C30) and QLQ-Multiple Myeloma (QLQ-MY20) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).* Blood 122 (21), S. 1721.

52. Lentzsch S., Quach H., Chanan-Khan A. A. et al. 2017. *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor*. Verfügbar unter: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/1852/79796/Daratumumab-Bortezomib-and-Dexamethasone-Versus, abgerufen am: 15.12.2020.

53. Lonial S. und Anderson K. C. 2014. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* Leukemia 28 (2), S. 258–268.

54. Ludwig H., Miguel J. S., Dimopoulos M. A. et al. 2014a. *International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care.* Leukemia 28 (5), S. 981–992.

55. Ludwig H., Sonneveld P., Davies F. E. et al. 2014b. *European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014.* The Oncologist 19 (8), S. 829–844.

56. Mateos M.-V., Dimopoulos M. A., Cavo M. et al. 2018. *Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma.* The New England Journal of Medicine 378 (6), S. 518–528.

57. Mina R., Oliva S. und Boccadoro M. 2020. *Minimal residual disease in multiple myeloma: state of the art and future perspectives.* Journal of clinical medicine 9 (7), S. 2142.

58. Mols F., Oerlemans S., Vos A. H. et al. 2012. *Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry.* European Journal of Haematology 89 (4), S. 311–319.

59. Moreau P., San-Miguel J. F., Sonneveld P. et al. 2017a. *Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 28 (Supplement 4), S. iv52-iv61.

60. Moreau P. und Zamagni E. 2017b. *MRD in multiple myeloma: more questions than answers?* Blood Cancer Journal 7 (12), S. 639.

61. Niesvizky R., Richardson P. G., Rajkumar S. V. et al. 2008. *The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma.* British Journal of Haematology 143 (1), S. 46–53.

62. Oshima K., Kanda Y., Nannya Y. et al. 2001. *Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma.* American Journal of Hematology 67 (1), S. 1-5.

63. Palumbo A., Rajkumar S. V., San-Miguel J. F. et al. 2014. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation.* Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (6), S. 587–600.

64. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health and quality of life outcomes 5, S. 70.

65. Rajkumar S. V., Harousseau J.-L., Durie B. G. et al. 2011. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the international myeloma workshop consensus panel 1.* Blood 117 (18), S. 4691–4695.

66. Richardson P. G., Oriol A., Beksac M. et al. 2019. *Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet Oncology 20 (6), S. 781–794.

67. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GeKiD) 2019. *Krebs in Deutschland 2015/2016 (12. Ausgabe)*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=AE7043FCD39555B300B80E8D13AE9EA0.1_cid298?__blob=publicationFile, abgerufen am: 11.12.2020.

68. Schulz K. F., Altman D. G., Moher D. et al. 2010. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* BioMed Central (Trials) 11 (1), S. 1-8.

69. Smith A., Wisløff F. und Samson D. 2005. *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005.* British Journal of Haematology 132 (4), S. 410–451.

70. Stewart A. K., Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A. et al. 2015. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.* The New England Journal of Medicine 372 (2), S. 142–152.

71. Szende A., Janssen B. und Cabases J. 2014. *Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D.* Springer Open, Dordrecht, Heidelberg, New York, London.

72. WHO ICTRP 2019. *A phase 3 study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab to carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ONO-7057-07)*: *JPRN-JapicCTI-173732*. JPRN-JapicCTI-173732. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173732, abgerufen am: 15.10.2020.

73. WHO ICTRP 2020. *Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03158688*. NCT03158688. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158688, abgerufen am: 15.10.2020.

74. Wisløff F., Eika S., Hippe E. et al. 1996. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group.* British Journal of Haematology 92 (3), S. 604–613.

75. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association: JMLA 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.10.2020
Zeitsegment	1991 – September 2020
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(multiple* adj1 myelom*).mp.	5399
2	exp Multiple Myeloma/	1606
3	exp Plasmacytoma/	86
4	Myeloma?.mp.	5836
5	(RRMM or RR-MM).mp.	13829
6	plasm##ytom*.mp.	304
7	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	35
8	myelomatos#s.mp.	36
9	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	19331
11	Carfilzomib.mp.	398
12	kyprolis.mp.	23
13	(CFZ or carfilzomibum).mp.	69
14	(PR-171 or PR171 or "PR 171" or PX-171-007 or PX171007 or "PX 171007").mp.	13
15	11 or 12 or 13 or 14	440
16	10 and 15	383
17	remove duplicates from 16	379

exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.10.2020
Zeitsegment	1946 to October 13, 2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	41467
2	Myeloma?.mp	64717
3	(RRMM or RR-MM).mp.	375
4	exp Plasmacytoma/	8632
5	(multiple* adj1 myelom*).mp.	54558
6	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2385
7	myelomatos#s.mp.	774
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	224
9	plasm##ytom*.mp.	11842
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	72504
11	placebo.mp.	226921
12	randomized controlled trial.pt.	515040
13	randomized.mp.	894679
14	11 or 12 or 13	962004
15	Carfilzomib.mp.	1132
16	carfilzomib/	0
17	kyprolis.mp.	37
18	(CFZ or carfilzomibum).mp.	266
19	(PR-171 or PR171 or "PR 171" or PX-171-007 or PX171007 or "PX 171007").mp.	58
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	1353
21	10 and 14 and 20	83
22	limit 21 to (english or german)	80
23	remove duplicates from 22	76

exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading); pt: publication type

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.10.2020
Zeitsegment	1974 to 2020 week 41
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	76739
2	Myeloma?.mp	102765
3	(RRMM or RR-MM).mp.	1679
4	exp Plasmacytoma/	11139
5	(multiple* adj1 myelom*).mp.	84387
6	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1324
7	myelomatos#s.mp.	522
8	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	110
9	plasm##ytom*.mp.	13743
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	110725
11	random*.tw.	1584432
12	placebo*.mp.	460870
13	double-blind*.tw.	213170
14	11 or 12 or 13	1841178
15	Carfilzomib.mp.	4432
16	carfilzomib/	4243
17	kyprolis.mp.	237
18	(CFZ or carfilzomibum).mp.	695
19	(PR-171 or PR171 or "PR 171" or PX-171-007 or PX171007 or "PX 171007").mp.	252
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	4777
21	10 and 14 and 20	458
22	limit 21 to (english or german)	454
23	remove duplicates from 22	450

exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading); tw: text word (variiert nach Datenbank; CCTR und MEDLINE: title, abstract; EMBASE: title, abstract, drug trade name)

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.10.2020
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	CARFILZOMIB OR KYPROLIS OR “PR-171” OR “PR171” OR “PR 171” OR “PX-171-007” OR “PX171007” OR “PX 171007”
Treffer	198
Folgende Synonyme wurden nicht in die Suchstrategie aufgenommen, da diese keine zusätzlichen Treffer erzielten: CFZ, carfilzomibum. In der Suche wurden keine Filter angewendet.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	CARFILZOMIB OR KYPROLIS OR “PR-171” OR “PR171” OR “PR 171” OR “PX-171-007” OR “PX171007” OR “PX 171007”
Treffer	69
Folgende Synonyme wurden nicht in die Suchstrategie aufgenommen, da diese keine zusätzlichen Treffer erzielten: CFZ, carfilzomibum. In der Suche wurden keine Filter angewendet.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.10.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	CARFILZOMIB OR KYPROLIS OR “PR-171” OR “PR171” OR “PR 171” OR “PX-171-007” OR “PX171007” OR “PX 171007”
Treffer	260
Folgende Synonyme wurden nicht in die Suchstrategie aufgenommen, da diese keine zusätzlichen Treffer erzielten: CFZ, carfilzomibum. In der Suche wurden keine Filter angewendet.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Luo X.-W., Du X.-Q., Li J.-L. et al. 2018. *Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis.* Cancer management and research 10, S. 2817–2823.
   Ausschlussgrund: A2.
2. Sun Z., Zheng F., Wu S. et al. 2017. *Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials.* Critical Reviews in Oncology/Hematology 113, S. 249–255.
   Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2014. *Carfilzomib/SAHA Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant in Myeloma*: *NCT02114502 / 2013-0892.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114502, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Dose Escalation Study of Carfilzomib Taken With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed AL Amyloidosis*: *NCT02545907 / 14/0786.* University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545907, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenström's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531*: *NCT01813227 / Pro 3596 (CAR-531).* Hackensack Meridian Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2015. *Carfilzomib for the Prevention of Graft Versus Host Disease*: *NCT01991301 / SHEBA-12-9997-AN-CTIL.* Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991301, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2015. *Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMID-Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01537861 / 201204086.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537861, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2015. *Study of Carfilzomib and Vorinostat for Relapsed or Refractory Lymphoma*: *NCT01276717 / 32833.* University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276717, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
7. ClinicalTrialsGOV 2015. *UARK 2009-32 Compassionate Use Study of Carfilzomib*: *NCT00999414 / 111527.* University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999414, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
8. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Study Conducted in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM); to Determine Dose of Afuresertib in Combination With Carfilzomib (Part*

1) and to Investigate the Safety, Pharmacokinetic and Clinical Activity of the Combination Compared With Carfilzomib Alone (Part 2): *NCT02235740 / 200623.* Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235740, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

9. ClinicalTrialsGOV 2016. *Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant*: *NCT01812720 / MC1287 NCI-2013-00492 12-005975 P30CA015083.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812720, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
10. ClinicalTrialsGOV 2016. *Carfilzomib and Stem Cell Transplant for Plasma Cell Myeloma*: *NCT01658904 / 120179 12-C-0179.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658904, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
11. ClinicalTrialsGOV 2016. *Carfilzomib in Patients With Relapsed Acute Myeloid or Acute Lymphoblastic Leukemia*: *NCT01137747 / 10-0913 / 201107117.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137747, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2016. *Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy*: *NCT02020941 / IUCRO-0414 NCI-2013-01771 P30CA082709.* Attaya Suvannasankha (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020941, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2016. *Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02756663 / CLBH589X2201.* Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756663, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrialsGOV 2016. *Phase 1 Study of TG02 Citrate in Patients With Advanced Hematological Malignancies*: *NCT01204164 / TG02-101.* Tragara Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204164, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
15. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study of Carfilzomib in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL)*: *NCT01212380 / OSU-09108 NCI-2010-01884.* Ohio State University Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212380, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrialsGOV 2016. *Trial of Carfilzomib Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Patients With Multiple Myeloma (CARMYSAP)*: *NCT01279694 / 10/3-D.* Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Multicenter, Open-label, Phase 1b Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Subjects*: *NCT01980589 / 2012-003.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980589, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM)*: *NCT02092922 / ARRAY-520-215 2014-001051-23.* Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
19. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Safety Study of Carfilzomib in Patients With Previously-Treated Systemic Light Chain Amyloidosis*: *NCT01789242 / AMyC 11MM02 IST-CAR-545.* Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789242, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
20. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Safety Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide & Dexamethasone Prior to ASCT in Patients With Newly Diagnosed Myeloma*: *NCT01660750 / AMyC 11-MM-01 CAR-IST-520.* Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660750, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
21. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01302392 / PX-171-011.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302392, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
22. ClinicalTrialsGOV 2017. *Carfilzomib and Lenalidomide With Dexamethasone Combination in Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma*: *NCT01029054 / UMCC 2009.056 HUM30396.* University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029054, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
23. ClinicalTrialsGOV 2017. *Carfilzomib Consolidation Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Mantle Cell Lymphoma (MCL), T-cell Lymphoma (TCL), and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*: *NCT01926665 / 2012-1070 NCI-2014-00994.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926665, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
24. ClinicalTrialsGOV 2017. *Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol for Patients With Relapsed and Refractory Disease*: *NCT01410500 / 2011-002.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410500, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
25. ClinicalTrialsGOV 2017. *Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03140943 / AMN002.* National University Hospital, Singapore (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140943, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
26. ClinicalTrialsGOV 2017. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01816971 / 12-1725 NCI-2012-02023.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816971, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2017. *Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Active Multiple Myeloma*: *NCT01057225 / MC0982 NCI-2009-01699 PT-171-502 09-004091.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057225, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
28. ClinicalTrialsGOV 2017. *Extended Infusion Carfilzomib on a Weekly Schedule in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02257476 / IRB00071307 WINSHIP2598-13.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257476, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2017. *Induction Therapy for Multiple Myeloma With Carfilzomib, Lenalidomide,Dexamethasone,Panobinostat*: *NCT02802163 / MCC-18665.* H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802163, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
30. ClinicalTrialsGOV 2017. *Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01351623 / 10-228.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351623, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
31. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT00603447 / PX-171-006.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603447, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
32. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma*: *NCT00531284 / PX-171-007.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531284, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase 1b/2 Study of Carfilzomib, Carboplatin, and Etoposide in Patients With Previously Untreated Extensive Stage Small-cell Lung Cancer*: *NCT01987232 / CFZ004 2013-002597-44 20130399.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987232, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase 2 Clinical Trial of NPI-0052 in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT00461045 / NPI-0052-101.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461045, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
35. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT00511238 / PX-171-003.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511238, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
36. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT00530816 / PX-171-004.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530816, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

37. ClinicalTrialsGOV 2017. *Safety Study of the Proteasome Inhibitor PR-171 (Carfilzomib for Injection) in Patients With Hematological Malignancies*: *NCT00150462 / PX-171-002*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150462, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2017. *Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone Versus Placebo, Carfilzomib, and Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT02628704 / KCP-330-015*. Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628704, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
39. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of Carfilzomib in Combination w/Dexamethasone in Patients w/Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01969565 / IRB00060113 ISTCAR511*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969565, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of Carfilzomib With Irinotecan in Irinotecan-Sensitive Malignancies and Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT01941316 / CRAB CTC 11-001 CAR-IST-553*. Cancer Research and Biostatistics Clinical Trials Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941316, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib*: *NCT01775553 / GCO 12-1506 CAR IST 534*. Ajai Chari (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775553, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
42. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients With Advanced Malignancies and Hepatic Impairment*: *NCT01949545 / CFZ002 20130402*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949545, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
43. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients With Multiple Myeloma and Renal Disease*: *NCT01949532 / CFZ001 20130401*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949532, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
44. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function*: *NCT00721734 / PX-171-005*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721734, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
45. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Single Arm Study of Carfilzomib in Transplant Eligible High Risk Multiple Myeloma*: *NCT02217163 / SGHMM1*. Singapore General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217163, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

46. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Extended Carfilzomib Therapy for Patients Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols*: *NCT00884312 / PX-171-010 20130394.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884312, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A2.
47. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma*: *NCT01677858 / 2012-002 20130403.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677858, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A2.
48. ClinicalTrialsGOV 2018. *Cardiovascular Complications of Carfilzomib Treatment*: *NCT03543579 / 20168009.* University of Athens (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543579, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A2.
49. ClinicalTrialsGOV 2018. *Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*: *NCT01690143 / CTO 101669 Onyx IST-CAR-536.* University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690143, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A2.
50. ClinicalTrialsGOV 2018. *Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT02056756 / EMN09 2012-003938-17.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056756, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A2.
51. ClinicalTrialsGOV 2018. *Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma*: *NCT01336920 / 518-10 NCI-2010-02257 P50CA136411 P30CA036727.* University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336920, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A1.
52. ClinicalTrialsGOV 2018. *Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL*: *NCT02142530 / 14-096.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142530, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrialsGOV 2018. *Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*: *NCT01346787 / IST-CAR-506.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346787, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A2.
54. ClinicalTrialsGOV 2018. *Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone in Waldenstrom's Macroglobulinemia*: *NCT01470196 / 11-279.* Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470196, abgerufen am: 15.10.2020.
    Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2018. *Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma*: *NCT03143036 / AMN004.* National University Hospital, Singapore (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

56. ClinicalTrialsGOV 2018. *Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment*: *NCT02047253 / F130725012 (UAB 1336).* University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
57. ClinicalTrialsGOV 2018. *Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD)*: *NCT02185820 / EMN07/IST-CAR-538.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
58. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of a 60-Minute Infusion of Carfilzomib for Progressive Multiple Myeloma*: *NCT01792102 / IST-CAR-585.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792102, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
59. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT00963820 / C16004 U1111-1166-8401.* Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963820, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
60. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments*: *NCT01365559 / IST-CAR-516.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365559, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
61. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support*: *NCT02572492 / NMSG#20/13 2013-003789-15.* Henrik Gregersen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572492, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
62. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*: *NCT02204241 / IST-CAR-601.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204241, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
63. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Weekly Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (wCCyd)*: *NCT01857115 / IST-CAR-561.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857115, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
64. ClinicalTrialsGOV 2018. *Use of Thalidomide, Lenalidomide, Carfilzomib, Bortezomib and Vorinostat in the Initial Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*: *NCT01554852 / EudraCT number: 2009-010956-93.* University of Leeds (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01554852, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

65. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Nationwide Phase 2 Trial of Patients With Smoldering and Active Multiple Myeloma (MM)*: *NCT03815279 / LSH-17-001*. Landspitali University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815279, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
66. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Phase II Study of Carfilzomib in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma*: *NCT02042950 / 2013-0259 NCI-2014-01271*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042950, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
67. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study to Determine the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of GMI-1271 as Adjunct to Standard of Care for the Treatment of Multiple Myeloma*: *NCT02811822 / GMI-1271-230*. GlycoMimetics Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811822, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
68. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Trial That Compare Two Treatments in Newly Diagnosed Myeloma Patients Not Eligible for Transplant*: *NCT04096066 / EMN20*. Fondazione Neoplasie Sangue Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04096066, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
69. ClinicalTrialsGOV 2019. *Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01863550 / E1A11 NCI-2012-02608 ECOG-E1A11 s17-00040 U10CA180820 U10CA021115 U24CA196172*. ECOG-ACRIN Cancer Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863550, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
70. ClinicalTrialsGOV 2019. *Busulfan, Melphalan, Escalating Carfilzomib Conditioning Auto Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma (MM)*: *NCT03795597 / 209274*. Loyola University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795597, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
71. ClinicalTrialsGOV 2019. *Carfilzomib in Combination for the Treatment of RR MM*: *NCT04004338 / 20187462*. Black Sea Hematology Association (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004338, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
72. ClinicalTrialsGOV 2019. *Carfilzomib in Combination With Dexamethasone (Kd) in Chinese Patients With Relapsed & Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03029234 / 20140242 CFZ005*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029234, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
73. ClinicalTrialsGOV 2019. *Carfilzomib in Treating Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease*: *NCT02491359 / 9228 NCI-2015-00809 9228.00 P30CA015704*. Fred Hutchinson Cancer Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491359, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

74. ClinicalTrialsGOV 2019. *Carfilzomib With Bendamustine and Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT02002598 / AAAJ2359.* Siyang Leng (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002598, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
75. ClinicalTrialsGOV 2019. *Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in High- Risk SMM*: *NCT03673826 / HO147 2017-000555-10.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673826, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
76. ClinicalTrialsGOV 2019. *Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01246063 / 201102043.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
77. ClinicalTrialsGOV 2019. *Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With High-Risk Multiple Myeloma*: *NCT03756896 / IRB00097882 NCI-2017-02052 Winship4101-17.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756896, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
78. ClinicalTrialsGOV 2019. *Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma*: *NCT03500445 / IRB17-1097.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500445, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
79. ClinicalTrialsGOV 2019. *Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM*: *NCT04176718 / 19-379.* Andrew Yee, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
80. ClinicalTrialsGOV 2019. *Dexamethasone, Carfilzomib, & Nivolumab With Pelareorep for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03605719 / IRB00104234 NCI-2018-01217 Winship4398-18.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605719, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
81. ClinicalTrialsGOV 2019. *Dose-Escalation Trial of Carfilzomib With and Without Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma*: *NCT01738594 / NU 12H06 STU00071042 NCI-2012-01952.* Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01738594, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
82. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluation iNduction, Consolidation and Maintenance Treatment With Isatuximab , Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone*: *NCT03104842 / GMMG-CONCEPT.* University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104842, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
83. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluation of the Safety and the Efficacy of Carfilzomib Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCyd) or Lenalidomide and Dex (CRd) Followed by ASCT or 12 Cycles of Carf Combined With Dex and Len for Patients Eligible for ASCT With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT02203643 / UNITO-MM-01 / FORTE.* Mario Boccadoro (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203643, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.

84. ClinicalTrialsGOV 2019. *Filanesib and Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia*: *NCT01372540 / 2011-0144 NCI-2011-01120 P30CA016672.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372540, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
85. ClinicalTrialsGOV 2019. *Intensified Treatment With Carfilzomib in Myeloma Patients Still PET-positive After First Line Treatment*: *NCT03314636 / NMSG25/16.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314636, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
86. ClinicalTrialsGOV 2019. *Lung Transplant Plasmapheresis/Belatacept/Carfilzomib for Antibody Mediated Rejection and Desensitization*: *NCT03805178 / Pro00101289 IM103-407.* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03805178, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
87. ClinicalTrialsGOV 2019. *Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone in Adults With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02412878 / CFZ014 2014-005325-12 20140355.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412878, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
88. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 1b Study of Carfilzomib Administered Once Weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma*: *NCT02335983 / CFZ013.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335983, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
89. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT01080391 / PX-171-009.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
90. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone vs Bortezomib, Melphalan, Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01818752 / 2012-005 2012-005283-97 20130397.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818752, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
91. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients*: *NCT01568866 / 2011-003 2012-000128-16.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568866, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
92. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase I/II Carfilzomib Plus Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma*: *NCT01729104 / 2012-0188 NCI-2013-00117.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729104, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

93. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase I: Melphalan, Bendamustine and Carfilzomib for Autologous Transplant in Multiple Myeloma*: *NCT02148913 / 2014-067.* Spectrum Health Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148913, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
94. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT02969837 / IRB16-1138.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969837, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
95. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Oral Ixazomib in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory (RR) Multiple Myeloma*: *NCT00932698 / C16003 U1111-1177-7936.* Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932698, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
96. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis(tm)) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01962792 / PCYC-1119-CA PCI-32765 [Sponsor].* Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
97. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of the Combination of Panobinostat & Carfilzomib in Patients With Relapsed &/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01549431 / IRB00049368 WCI2011-11/MMRC036.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549431, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
98. ClinicalTrialsGOV 2019. *Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma*: *NCT02269085 / 2013-0677 NCI-2014-02495.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
99. ClinicalTrialsGOV 2020. *2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy*: *NCT03004287 / 206241.* University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
100. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase Ib Study of SAR650984 in Combination With Carfilzomib for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02332850 / 139511 NCI-2015-00712.* Thomas Martin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332850, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
101. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01464034 / AMyC 10-MM-01 IST-CAR-521 PO-MM-PI-0034.* Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

102. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03859427 / 20180015.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03859427, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
103. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma at US Community Oncology Centers*: *NCT03512353 / 20170596.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512353, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
104. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation*: *NCT03556332 / 17-493.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556332, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
105. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01297764 / Pro00002074 - QUAD RV-0549.* Hackensack Meridian Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297764, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
106. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT03290950 / 17-352.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290950, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
107. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT04268498 / 19-339.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268498, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
108. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Filanesib (ARRY-520) and Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma*: *NCT01989325 / ARRAY-520-216.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989325, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
109. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma*: *NCT01998971 / CR103015 54767414MMY1001 2013-003491-12.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998971, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
110. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Standard of Care Treatments in Participants With Multiple Myeloma (MK-3475-023/KEYNOTE-023)*: *NCT02036502 / 3475-023 2013-003512-44 MK-3475-023 KEYNOTE-023.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036502, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

111. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Subjects With Multiple Myeloma*: *NCT02773030 / CC-220-MM-001 U1111-1182-9200 2016-000860-40.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

112. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)*: *NCT03989414 / CC-92480-MM-002 U1111-1233-5619 2018-004767-31.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989414, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

113. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens*: *NCT03412565 / CR108435 2017-004203-41 54767414MMY2040.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412565, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

114. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Initially Treated With an Injection of Proteasome Inhibitor-Based Therapy*: *NCT03416374 / C16043 U1111-1207-0061 JapicCTI-183839.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416374, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

115. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety of bb2121 in Subjects With High Risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)*: *NCT04196491 / BB2121-MM-004 U1111-1243-5088.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196491, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

116. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Trial of TTI-622 in Patients With Advanced Relapsed or Refractory Lymphoma or Myeloma*: *NCT03530683 / TTI-622-01.* Trillium Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03530683, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

117. ClinicalTrialsGOV 2020. *Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant*: *NCT03289299 / BS001 20159417 54767414MMY2009 RV-CL-MM-IMF-008479.* International Myeloma Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289299, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

118. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients*: *NCT03606577 / RC18_0206.* Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606577,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

119. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Open-Label Study of a Novel JAK-inhibitor, INCB052793, Given to Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02265510 / INCB 52793-101*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265510, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

120. ClinicalTrialsGOV 2020. *B-Cell Targeted Carfilzomib Desensitization*: *NCT02442648 / Carfilzomib*. E. Steve Woodle (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442648, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

121. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib as a Targeted Strategy to Reverse Carfilzomib Resistance in Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03201250 / 434-17*. Muhamed Baljevic, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201250, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

122. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cardiovascular Complications of Carfilzomib*: *NCT04407858 / 00011928 ICARE*. European Georges Pompidou Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407858, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

123. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines*: *NCT03155100 / NMSG#24/15 2016-001178-13*. Raija Silvennoinen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155100, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

124. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib + Lenalidomide and Dexamethasone for BTK Inhibitors Relapsed-refractory or Intolerant MCL*: *NCT03891355 / FIL_KLIMT*. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891355, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

125. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib and Hyper-CVAD in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma*: *NCT02293109 / 660258 UCDCC#246 NCI-2014-02245*. Mehrdad Abedi, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293109, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

126. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT01842308 / MC1185 NCI-2013-00550 P30CA015083*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842308, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

127. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib and TGR-1202 in Treatment of R/R Lymphoma*: *NCT02867618 / AAAP5661*. Changchun Deng (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867618, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

128. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib Based Chemotherapy Mobilization for Autologous Stem Cell Transplants in Multiple Myeloma*: *NCT03909412 / Pro2018-0531*. Hackensack Meridian Health (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909412, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

129. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Cancers*: *NCT02318784 / SCRI GI 195.* SCRI Development Innovations, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318784, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

130. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib in Combination With Cyclophosphamide and Etoposide for Children*: *NCT02512926 / POE14-01.* Phoenix Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512926, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

131. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients*: *NCT04065789 / 0101-17-TLV MOH_2018-01-18_001958.* Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065789, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

132. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib in Refractory Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT01775930 / 2012-0694 NCI-2013-02350.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775930, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

133. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma*: *NCT02415413 / GEM-CESAR.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

134. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma*: *NCT02187133 / 14251 NCI-2015-00775.* University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187133, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

135. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib With or Without Rituximab in the Treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia or Marginal Zone Lymphoma*: *NCT03269552 / 9702 NCI-2017-01548 P30CA015704 RG1716046.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269552, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

136. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Bendamustine Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02095834 / 2012-0162 NCI-2014-00884 P30CA016672.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095834, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

137. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Clarithromycin (Biaxin(r)), Lenalidomide (Revlimid(r)), and Dexamethasone (Decadron(r)) [Car-BiRD] Therapy for Subjects With Multiple Myeloma*: *NCT01559935 / 1108011903.* Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559935,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

138. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT03336073 / GEM-KyCyDex.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336073, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

139. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma*: *NCT04288765 / HAL 319/2019.* Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288765, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

140. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Smoldering Multiple Myeloma*: *NCT01572480 / 120107 12-C-0107.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572480, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

141. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in New Multiple Myeloma Patients*: *NCT01402284 / 110221 11-C-0221.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402284, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

142. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd vs. VRd) in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (COBRA)*: *NCT03729804 / IRB18-1243.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729804, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

143. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01665794 / 12-1088 NCI-2012-01168.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

144. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma*: *NCT02073097 / CASE3413 NCI-2014-00249.* Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073097, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

145. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma*: *NCT01959698 / I 240813 NCI-2013-01784 P30CA016056 R01CA136907.* Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959698, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

146. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone With Maintenance Carfilzomib in Multiple Myeloma*: *NCT02315716 / UCL/12/0500.* University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315716, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

147. ClinicalTrialsGOV 2020. *CB-839 HCl in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03798678 / NCI-2019-00111 10219 UM1CA186686.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798678, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
148. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combination Study for High Risk Multiple Myeloma Patients*: *NCT03104270 / CA204-187.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104270, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
149. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combination Therapy With Carfilzomib for the Antibody-Mediated Rejection Diagnosis in Lung Transplantation*: *NCT02474927 / PRO15010152.* John F. McDyer, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474927, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
150. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combination Therapy With Carfilzomib, Romidepsin, Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory B- and T-cell Lymphomas*: *NCT02341014 / 14-179.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341014, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
151. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combined Carfilzomib and Hydroxychloroquine in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT04163107 / 2019/922 2019-000986-19.* Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163107, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
152. ClinicalTrialsGOV 2020. *Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV)*: *NCT03871829 / CR108598 2018-004185-34 54767414MMY2065.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871829, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
153. ClinicalTrialsGOV 2020. *Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer*: *NCT03432741 / MC1689 NCI-2018-00149 P30CA015083.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
154. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)*: *NCT03651128 / BB2121-MM-003 U1111-1217-9988 2018-001023-38.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
155. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia*: *NCT04263480 / CZAR-1.* Christian Buske (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263480, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

156. ClinicalTrialsGOV 2020. *Elotuzumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) Versus KRd in MM*: *NCT03948035 / DSMM XVII 2017-001616-11*. Wuerzburg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948035, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
157. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of the Combination of Romidepsin and Carfilzomib in Relapsed/Refractory Peripheral T Cell Lymphoma Patients*: *NCT03141203 / RG_13-107 2013-001879-20.* University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141203, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
158. ClinicalTrialsGOV 2020. *Front-line Therapy With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Induction*: *NCT02405364 / 12 568 03.* University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405364, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
159. ClinicalTrialsGOV 2020. *Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma*: *NCT02788201 / 160121 16-C-0121.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
160. ClinicalTrialsGOV 2020. *Global Response Assessment by Advanced Imaging and Myeloma Lesion Biopsies During Induction Therapy of Multiple Myeloma With Carfilzomib Lenalidomide Dexamethasone*: *NCT03375567 / 2000021421.* Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375567, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
161. ClinicalTrialsGOV 2020. *High Dose Carfilzomib for Newly Diagnosed Myeloma*: *NCT02937571 / 15-326.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937571, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
162. ClinicalTrialsGOV 2020. *High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics-Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia*: *NCT02551718 / 9226 NCI-2015-01299 P30CA015704 RG1015012.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
163. ClinicalTrialsGOV 2020. *High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT02597062 / MYX1 MCRN003.* Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597062, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
164. ClinicalTrialsGOV 2020. *Isa-KRd vs KRd in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (IsKia TRIAL)*: *NCT04483739 / EMN24.* European Myeloma Network (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483739, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
165. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients*: *NCT02206425 / X16041 IISR-2013-M100118.*

Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

166. ClinicalTrialsGOV 2020. *KRDI in Transplant-Eligible MM*: *NCT04430894 / 19-568.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430894, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

167. ClinicalTrialsGOV 2020. *LCI-HEM-MYE-CRD-002: Carfilzomib-Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03361306 / LCI-HEM-MYE-CRD-002.* Saad Z. Usmani, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361306, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

168. ClinicalTrialsGOV 2020. *LCI-HEM-MYE-CRD-004 (MMRC-073 CARJAK): Study of CRD for Carfilzomib-Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03773107 / LCI-HEM-MYE-CRD-004 00031040.* Saad Z. Usmani, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773107, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

169. ClinicalTrialsGOV 2020. *Monoclonal Antibody-Based Sequential Therapy for Deep Remission in Multiple Myeloma*: *NCT03224507 / F170525008 (UAB 1735).* University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224507, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

170. ClinicalTrialsGOV 2020. *Multicenter Open Label Phase 2 Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone With Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT04287855 / IsKPd - IFM2018-03.* Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287855, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

171. ClinicalTrialsGOV 2020. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients*: *NCT03275285 / EFC15246 2017-001940-37 U1111-1195-5957.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275285, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

172. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non-interventional Study of Kyprolis(r) in Combination With Revlimid(r) and Dexamethasone or Dexamethasone Alone in Multiple Myeloma Patients*: *NCT02970747 / IOM-070337.* iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970747, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

173. ClinicalTrialsGOV 2020. *Panobinostat and Carfilzomib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01301807 / 2010-0733 NCI-2018-01845 P30CA016672.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301807, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

174. ClinicalTrialsGOV 2020. *Panobinostat, Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03256045 / 9757 NCI-2017-00453 P30CA015704 RG1016013.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256045, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

175. ClinicalTrialsGOV 2020. *Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Comparing KTd vs. KRd Induction Therapy and Investigating a K-mono Maintenance Strategy*: *NCT02891811 / AGMT_MM-2 2016-000475-24.* Arbeitsgemeinschaft medikamentoese Tumortherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891811, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.

176. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1/2 Study of Carfilzomib for the Prevention of Relapse and GVHD in Allo-HCT for Hematologic Malignancies*: *NCT02145403 / UMCC 2014.010 HUM00084170.* University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145403, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.

177. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pomalidomide for Lenalidomide for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients*: *NCT02188368 / PO-CL-MM-PI-003854.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

178. ClinicalTrialsGOV 2020. *Prospective Observation of Cardiac Safety With Proteasome Inhibition*: *NCT02178579 / 140404.* Vanderbilt University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178579, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

179. ClinicalTrialsGOV 2020. *Real-world Use of Carfilzomib Among Multiple Myeloma Patients in Europe*: *NCT03091127 / 20150262.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091127, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A5.

180. ClinicalTrialsGOV 2020. *S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma*: *NCT01903811 / S1304 NCI-2013-00796 PS1304_A07PAMDREVW01 SWOG-S1304 U10CA180888 U10CA032102.* Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903811, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

181. ClinicalTrialsGOV 2020. *Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients*: *NCT02343042 / KCP-330-017.* Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

182. ClinicalTrialsGOV 2020. *Selinexor Treatment of Refractory Myeloma*: *NCT02336815 / KCP-330-012.* Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

183. ClinicalTrialsGOV 2020. *Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02199665 / IRB14-0033 NCI-2014-01199 P30CA014599.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199665, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

184. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Carfilzomib in Combination With Induction Chemotherapy in Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*:

NCT02303821 / CFZ008 2014-001633-84. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

185. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Carfilzomib Weekly Plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma*: *NCT02302495 / 2012_32 2012-004490-10.* University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302495, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

186. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT04113018 / LCI-HEM-MYE-KRDD-001 00037709.* Saad Z. Usmani, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113018, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

187. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Early Relapsed, Lenalidomide-refractory Subjects Eligible for Carfilzomib Triplet*: *NCT04191616 / 20180117 2019-001169-34.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191616, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

188. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01496118 / SCRI MM 27.* SCRI Development Innovations, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

189. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)*: *NCT02899052 / M15-538 2019-004340-30.* AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899052, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

190. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study to Evaluate Safety Tolerability & Efficacy of Kyprolis (Carfilzomib) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03934684 / 20160372.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934684, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

191. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Addition of KRT-232 (AMG 232) to Usual Chemotherapy for Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT03031730 / NCI-2017-00099 NCI10076 10076 UM1CA186688.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031730, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

192. ClinicalTrialsGOV 2020. *The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study*: *NCT04513639 / OMC01/19.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513639, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

193. ClinicalTrialsGOV 2020. *Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years*: *NCT03742297 / GEM2017FIT.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742297, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

194. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone Versus Lenalidomide Alone After Stem-cell Transplant for Multiple Myeloma*: *NCT02659293 / IRB15-1286.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659293, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
195. ClinicalTrialsGOV 2020. *UARK 2012-02 Trial For High-Risk Myeloma Evaluating Accelerating and Sustaining Complete Remission*: *NCT02128230 / 134668.* University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128230, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
196. ClinicalTrialsGOV 2020. *Weekly 70 mg/m2 Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m2 Carfilzomib*: *NCT02294357 / IST-CAR-2014-100701 (20159897).* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
197. ClinicalTrialsGOV 2020. *Wild-Type Reovirus in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02101944 / NCI-2014-00643 OSU-14031 14031 NCI-9603 2014C0091 9603 P30CA016058 U01CA076576 UM1CA186691 UM1CA186712.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101944, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
198. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Clinical Phase II, multicenter, Open-label study evaluating iNduction, consolidation and maintenance treatment with Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in*: *2016-000432-17 / GMMG-CONCEPT.* University Medical Center of Hamburg Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000432-17, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
199. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Open label Phase 2 study of Carfilzomib Weekly plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma*: *2012-004490-10 / 2012_32.* Ghent University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004490-10, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
200. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Phase 2 Study of Single-agent Filanesib (ARRY-520) in Patients With Advanced Multiple Myeloma*: *2014-001051-23 / ARRAY-520-215.* Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001051-23, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
201. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens*: *2017-004203-41 / 54767414MMY2040.* Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A7.

202. EU-Clinical Trials Register 0000. *A MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL PHASE II STUDY OF CARFILZOMIB, CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE (CCyd) as pre transplant INDUCTION and post transplant consolidation or CARFILZOMIB, LENALIDO*: *2014-000782-53 / UNITO-MM-01/FORTE*. Università degli Studi di Torino-Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze della Salute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000782-53, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
203. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2012-000589-38 / M13-367*. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
204. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Su*: *2018-004767-31 / CC-92480-MM-002*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004767-31, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
205. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 1b/2 trial to evaluate the safety and efficacy of radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in combination with bortezomib and dexamethasone in early relapsed multiple myeloma*: *2016-002438-58 / BAY88-8223/18987*. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
206. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1B/2A Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in*: *2016-000860-40 / CC-220-MM-001*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
207. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Mu*: *2018-004185-34 / 54767414MMY2065*. Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004185-34, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
208. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma*: *2017-000169-60 / CA209-755*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

209. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study of Venetoclax in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2019-004340-30 / M15-538.* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004340-30, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
210. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2/3, Randomized, Open-Label Study Comparing Oral Ixazomib/Dexamethasone and Oral Pomalidomide/Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *2016-004742-28 / C16029.* Millennium Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004742-28, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
211. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Ca*: *2016-003094-18 / KCP-330-012.* Karyopharm Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
212. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Pa*: *2016-003097-41 / EFC14335.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
213. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with t(11;14)-Positive Relapsed or Refractory Multiple*: *2017-003838-88 / M13-494.* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003838-88, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
214. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) (2018-001023-38 / bb2121-MM-003.* Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
215. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (2018-002816-29 / 205207.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

216. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II multicenter study of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus high-dose therapy with melphalan-200 and autologous stem cell transplantation, followed by consolidation with*: *2014-002948-40 / GEM-CESAR.* FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002948-40, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
217. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II open-label, single-arm, multicenter trial of MP0250 plus bortezomib+dexamethasone in patients with refractory and relapsed multiple myeloma*: *2016-002771-10 / MP0250-CP201.* Molecular Partners AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002771-10, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
218. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma*: *2012-001320-36 / HM12/10191.* University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001320-36, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
219. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or Mo*: *2017-004810-25 / 205678.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
220. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183)*: *2015-002509-13 / 3475-183.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
221. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Combination Treatment of BL-8040 and G-CSF as compared to Placebo*: *2018-001715-79 / BL-8040.SCM.301.* BioLineRx Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001715-79, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
222. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *2015-002191-25 / PCYC-1138-CA.* Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002191-25, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

223. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized Phase II, 2-armed study in transplant ineligible (TI) patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) comparing Carfilzomib + Thalidomide + dexamethasone (KTd) versus Carfilzomib*: *2016-000475-24 / AGMT_MM-2.* AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000475-24, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
224. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd vs. VRd) in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myel*: *2018-004031-68 / PMC010.* Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004031-68, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
225. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *2012-005283-97 / 2012-005.* Onyx Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005283-97, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
226. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2018-000665-36 / 20180015.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000665-36, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
227. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Comparing Once-weekly versus Twice-weekly*: *2014-005325-12 / CFZ014.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005325-12, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
228. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma*: *2012-000128-16 / 2011-003.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000128-16, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
229. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *2009-016840-38 / PX-171-011.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016840-38, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

230. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO2, a CAR T Cell Treatment Targeting BCMA and TACI, in Patients with Relapsed or Refractor*: *2016-003893-42 / AUTO2-MM1*. Autolus Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003893-42, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
231. EU-Clinical Trials Register 0000. *A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma*: *2019-001947-28 / T2017-002*. Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium (TACL) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
232. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-label, Phase 2 Study Treating Subjects With First or Second Relapse of Multiple Myeloma with Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd)*: *2019-001169-34 / 20180117*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001169-34, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
233. EU-Clinical Trials Register 0000. *CARFILZOMIB - LENALIDOMIDE - DEXAMETHASONE (KRd) versus LENALIDOMIDE - DEXAMETHASONE (Rd) IN NEWLY DIAGNOSED MYELOMA PATIENTS NOT ELIGIBLE FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION: A RANDOMIZED PHA*: *2018-002068-15 / EMN20*. FO.NE.SA.Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002068-15, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
234. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carfilzomib and Dexamethasone in combination with Cyclophosphamide vs. Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: a phase II randomized controlled trial*: *2016-005008-24 / GEM-KyCyDex*. FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005008-24, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
235. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients*: *2016-003105-33 / EMN12/HO129*. HOVON (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003105-33, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
236. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients*: *2013-005157-75 / EMN12/HO129*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005157-75, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
237. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone - feasibility and efficacy of a new consolidation regimen in inducing and/or*

re-inducing minimal residual disease negativity in multip: *2016-004778-16 / 20167275.* Department of Medicine I, Ordensklinikum Linz, Elisabethinen Hospital Linz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004778-16, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

238. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone for remission induction and consolidation of Multiple Myeloma at first presentation*: *2009-014922-40 / PT-171-503.* Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014922-40, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
239. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in High- Risk Smoldering Multiple Myeloma: A Randomized Phase II Study*: *2017-000555-10 / HO147.* HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000555-10, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
240. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone with maintenance carfilzomib in untreated transplant-eligible patients with symptomatic MM to evaluate the benefit of upfront ASCT*: *2014-000506-35 / UCL/12/0500.* University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000506-35, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
241. EU-Clinical Trials Register 0000. *Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clin*: *2019-001645-41 / 19-339A(3).* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001645-41, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
242. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients*: *2017-005110-58 / 64024.* Medical Centre Leeuwarden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
243. EU-Clinical Trials Register 0000. *Elotuzumab (E) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) versus KRd prior to and following Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subs*: *2017-001616-11 / DSMM_XVII.* University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001616-11, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
244. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio en fase 3 multicéntrico y aleatorizado de comparación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CRd) con lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recidivado. A*: *2009-016839-35 / PX-171-009.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-

016839-35, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

245. EU-Clinical Trials Register 0000. *Front-line therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, CRd consolidation and Lenalidomide maintenance in Newly Diagn*: *2012-005804-16 / 1256803.* CHU de Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005804-16, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.

246. EU-Clinical Trials Register 0000. *Iceland Screens Treats or Prevents Multiple Myeloma (iStopMM): A nationwide phase 2 trial of patients with smoldering and active multiple myeloma (MM)*: *2017-004785-10 / LSH-17-001.* Landspitali University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004785-10, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

247. EU-Clinical Trials Register 0000. *Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18*: *2017-000044-18 / GEM2017FIT.* FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000044-18, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

248. EU-Clinical Trials Register 0000. *KRd consolidation in myeloma patients with a positive PET-CT after standard first line treatment. A phase II study*: *2017-000586-72 / NMSG#25/16.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000586-72, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

249. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter Open label Phase 2 study of Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone with Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2019-001027-12 / IsKPd-IFM2018-03.* CHU de Poitiers (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001027-12, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.

250. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open-Label Phase 1 Study to Assess the Maximum Tolerated Dose, Pharmacokinetics, and Safety of Ixazomib Administered Intravenously to Pediatric Patients Aged 0 to <18 Years With Relapsed or Refract*: *2018-003907-20 / C16051.* Millennium Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limit (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003907-20, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.

251. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphobla*: *2014-001633-84 / CFZ008.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.

252. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Carfilzomib, Carboplatin, and Etoposide in Subjects with Previously Untreated Extensive-stage Small-cell Lung Cancer*: *2013-002597-44 / CFZ004.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002597-44, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
253. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines*: *2016-001178-13 / NMSG#24/15.* Helsinki University Central Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001178-13, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
254. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 3 Randomized trial of carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone versus lenalidomide alone after stem-cell transplant for multiple myeloma*: *2015-002380-42 / CRdvsR.* Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002380-42, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
255. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II study to determine the maximum tolerated dose and activity of the combination of romidepsin and carfilzomib in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma*: *2013-001879-20 / RG_13-107.* University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001879-20, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A1.
256. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II trial of Carfilzomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma*: *2010-019462-92 / BRD 10/3-D.* CHU de Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019462-92, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
257. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study of carfilzomib- cyclophosphamide-dexamethasone and high-dose melphalan followed by randomization between observa-tion or maintenance with carfil-zomib and dexamethasone in pa-tients*: *2013-003789-15 / NMSG#20/13.* Nordic Myeloma Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003789-15, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
258. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase III study of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (Isa-KRd) versus Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for autologo*: *2019-004844-32 / EMN24.* European Myeloma Network - EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004844-32, abgerufen am: 15.10.2020. Ausschlussgrund: A2.
259. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Mult*: *2013-003265-34 / EMN11/HO114.* HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

003265-34, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

260. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomised comparisons, in myeloma patients of all ages, of thalidomide, lenalidomide, carfilzomib and bortezomib induction combinations, and of lenalidomide and combination lenalidomide vorinostat*: *2009-010956-93 / HM09/8885.* University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010956-93, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

261. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis(r)) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients Wit*: *2017-001940-37 / EFC15246.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

262. EU-Clinical Trials Register 0000. *Risk-Adapted therapy Directed According to Response comparing treatment escalation and de-escalation strategies in newly diagnosed patients with multiple myeloma (NDMM) suitable for stem cell trans*: *2019-001258-25 / HM20/123197.* University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001258-25, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

263. EU-Clinical Trials Register 0000. *The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520) + Carfilzomib Versus*: *2014-001052-39 / ARRAY-520-311.* Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

264. EU-Clinical Trials Register 0000. *The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study*: *2019-004401-27 / OMC01/19.* Oslo University Hospital, Department of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004401-27, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

265. EU-Clinical Trials Register 0000. *VLX1570 and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase 1/2 Study*: *2016-004282-31 / V14-11056.* Vivolux AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004282-31, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

266. WHO ICTRP 2015. *A Dose Escalation Study of Carfilzomib Taken With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed AL Amyloidosis*: *NCT02545907.* University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02545907, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

267. WHO ICTRP 2015. *A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenström's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531*: *NCT01813227*. Hackensack University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813227, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
268. WHO ICTRP 2015. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *EUCTR2009-016840-38-AT*. Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016840-38-AT, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
269. WHO ICTRP 2015. *A study of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus high-dose therapy with melphalan-200 and autologous stem cell transplantation, followed by consolidation with KRd, and maintenance with lenalidomide and dexamethasone in patients with high risk smoldering multiple myeloma (SMM) under 65 years*: *EUCTR2014-002948-40-ES*. FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002948-40-ES, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
270. WHO ICTRP 2015. *Cardamon: a trial of carfilzomib, cyclophosmamide & dexamethasone with maintenance carfilzomib in patients with symptomatic multiple myeloma eligible for transplant to evaluate the benefit of upfront stem cell transplant*: *EUCTR2014-000506-35-GB*. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000506-35-GB, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
271. WHO ICTRP 2015. *Carfilzomib for the Prevention of Graft Versus Host Disease*: *NCT01991301*. Sheba Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01991301, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
272. WHO ICTRP 2015. *Carfilzomib in combination with doxorubicin and dexamethasone (CAD) therapy in transplant eligible relapsed myeloma patients*: *ISRCTN81151751*. University of Leeds (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81151751, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
273. WHO ICTRP 2015. *Carfilzomib/SAHA Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant in Myeloma*: *NCT02114502*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02114502, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
274. WHO ICTRP 2015. *Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMID-Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01537861*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861, abgerufen am:

15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

275. WHO ICTRP 2015. *Phase I/II trial of Carfilzomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma. - CARMYSAP*: *EUCTR2010-019462-92-FR.* CHU de Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019462-92-FR, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

276. WHO ICTRP 2015. *Study of Carfilzomib and Vorinostat for Relapsed or Refractory Lymphoma*: *NCT01276717.* University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276717, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

277. WHO ICTRP 2015. *This protocol is a phase II randomized, multicenter study designed to assess the safety and the efficacy of different carfilzomib combinations in newly diagnosed MM patients eligible for autologous transplantation (ASCT)*: *EUCTR2014-000782-53-IT.* Università degli Studi di Torino-Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze della Salute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000782-53-IT, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

278. WHO ICTRP 2015. *This study is designed to assess the efficacy and safety of filanesib + carfilzomib versus single-agent carfilzomib in patients with multiple myeloma who have received at least 2 prior lines of therapy*: *EUCTR2014-001052-39-SE.* Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001052-39-SE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

279. WHO ICTRP 2015. *UARK 2009-32 Compassionate Use Study of Carfilzomib*: *NCT00999414.* University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999414, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

280. WHO ICTRP 2016. *A Study Conducted in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM); to Determine Dose of Afuresertib in Combination With Carfilzomib (Part 1) and to Investigate the Safety, Pharmacokinetic and Clinical Activity of the Combination Compared With Carfilzomib Alone (Part 2)*: *NCT02235740.* Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235740, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

281. WHO ICTRP 2016. *Carfilzomib in Patients With Relapsed Acute Myeloid or Acute Lymphoblastic Leukemia*: *NCT01137747.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137747, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

282. WHO ICTRP 2016. *Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*:

NCT02756663. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756663, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

283. WHO ICTRP 2016. *Phase 1 Study of TG02 Citrate in Patients With Advanced Hematological Malignancies*: *NCT01204164*. Tragara Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204164, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

284. WHO ICTRP 2016. *Study of Carfilzomib in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL)*: *NCT01212380*. Ohio State University Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212380, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

285. WHO ICTRP 2016. *Trial of Carfilzomib Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Patients With Multiple Myeloma (CARMYSAP)*: *NCT01279694*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01279694, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

286. WHO ICTRP 2017. *A Multicenter, Open-label, Phase 1b Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Subjects*: *NCT01980589*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980589, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

287. WHO ICTRP 2017. *A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM)*: *NCT02092922*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02092922, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

288. WHO ICTRP 2017. *A Safety Study of Carfilzomib in Patients With Previously-Treated Systemic Light Chain Amyloidosis*: *NCT01789242*. Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789242, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

289. WHO ICTRP 2017. *A Safety Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide & Dexamethasone Prior to ASCT in Patients With Newly Diagnosed Myeloma*: *NCT01660750*. Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660750, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

290. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*: *NCT01690143*. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01690143, abgerufen am:

15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

291. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant*: *NCT01812720.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01812720, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

292. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib and Lenalidomide With Dexamethasone Combination in Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma*: *NCT01029054.* University of Michigan Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029054, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

293. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib and Stem Cell Transplant for Plasma Cell Myeloma*: *NCT01658904.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658904, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

294. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib Consolidation Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Mantle Cell Lymphoma (MCL), T-cell Lymphoma (TCL), and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*: *NCT01926665.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926665, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

295. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone for remission induction and consolidation of Multiple Myeloma at first presentation*: *EUCTR2009-014922-40-NL.* Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014922-40-NL, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

296. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy*: *NCT02020941.* Attaya Suvannasankha (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020941, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

297. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol for Patients With Relapsed and Refractory Disease*: *NCT01410500.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410500, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

298. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03140943.* National University Hospital, Singapore (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03140943, abgerufen am:

15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

299. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01816971.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01816971, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

300. WHO ICTRP 2017. *Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone in Waldenstrom's Macroglobulinemia*: *NCT01470196.* Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470196, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

301. WHO ICTRP 2017. *Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Active Multiple Myeloma*: *NCT01057225.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01057225, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

302. WHO ICTRP 2017. *Extended Infusion Carfilzomib on a Weekly Schedule in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02257476.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257476, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

303. WHO ICTRP 2017. *Induction Therapy for Multiple Myeloma With Carfilzomib, Lenalidomide,Dexamethasone,Panobinostat*: *NCT02802163.* H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02802163, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

304. WHO ICTRP 2017. *Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01351623.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01351623, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

305. WHO ICTRP 2017. *Kyprolis-Revlimid-dexamethasone consolidation treatment in myeloma patients with a positive PET-CT after standard first line treatment. A phase II study*: *EUCTR2017-000586-72-NO.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000586-72-NO, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

306. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT00603447.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603447, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

307. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma*: *NCT00531284.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00531284, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

308. WHO ICTRP 2017. *Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT00511238.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511238, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

309. WHO ICTRP 2017. *Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT00530816.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530816, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

310. WHO ICTRP 2017. *Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment*: *NCT02047253.* University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047253, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

311. WHO ICTRP 2017. *Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT01080391.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080391, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

312. WHO ICTRP 2017. *Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone vs Bortezomib, Melphalan, Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01818752.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818752, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

313. WHO ICTRP 2017. *Safety Study of the Proteasome Inhibitor PR-171 (Carfilzomib for Injection) in Patients With Hematological Malignancies*: *NCT00150462.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150462, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

314. WHO ICTRP 2017. *Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone Versus Placebo, Carfilzomib, and Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT02628704.* Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628704, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

315. WHO ICTRP 2017. *Study of Carfilzomib in Combination w/Dexamethasone in Patients w/Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01969565.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969565, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

316. WHO ICTRP 2017. *Study of Carfilzomib in Combination With Cyclophosphamide and Etoposide for Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors and Leukemias*: *NCT03273829.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273829, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
317. WHO ICTRP 2017. *Study of Carfilzomib With Irinotecan in Irinotecan-Sensitive Malignancies and Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT01941316.* Cancer Research and Biostatistics Clinical Trials Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941316, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
318. WHO ICTRP 2017. *Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib*: *NCT01775553.* Ajai Chari (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775553, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
319. WHO ICTRP 2017. *Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients With Advanced Malignancies and Hepatic Impairment*: *NCT01949545.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949545, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
320. WHO ICTRP 2017. *Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients With Multiple Myeloma and Renal Disease*: *NCT01949532.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949532, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
321. WHO ICTRP 2017. *Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function*: *NCT00721734.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721734, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
322. WHO ICTRP 2018. *A Multicenter Open label Phase 2 study of Carfilzomib Weekly plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma*: *EUCTR2012-004490-10-BE.* Ghent University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004490-10-BE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
323. WHO ICTRP 2018. *A Single Arm Study of Carfilzomib in Transplant Eligible High Risk Multiple Myeloma*: *NCT02217163.* Singapore General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217163, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
324. WHO ICTRP 2018. *A Study of Extended Carfilzomib Therapy for Patients Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols*: *NCT00884312.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00884312, abgerufen am:

15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

325. WHO ICTRP 2018. *A Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma*: *NCT01677858.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01677858, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

326. WHO ICTRP 2018. *Cardiovascular Complications of Carfilzomib Treatment*: *NCT03543579.* University of Athens (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543579, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

327. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *EUCTR2016-005008-24-ES.* FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005008-24-ES, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

328. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients*: *EUCTR2013-005157-75-NL.* HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005157-75-NL, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

329. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients*: *EUCTR2016-003105-33-IT.* HOVON (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003105-33-IT, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

330. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT02056756.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02056756, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

331. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib in Combination With Dexamethasone (Kd) in Chinese Subjects With Relapsed & Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03029234.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029234, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

332. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib in Treating Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease*: *NCT02491359.* Fred Hutchinson Cancer Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491359, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

333. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma*: *NCT01336920.* University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336920, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

334. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL*: *NCT02142530.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142530, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

335. WHO ICTRP 2018. *Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*: *NCT01346787.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01346787, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

336. WHO ICTRP 2018. *Dose-Escalation Trial of Carfilzomib With and Without Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma*: *NCT01738594.* Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738594, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

337. WHO ICTRP 2018. *Estudio en fase 3 multicéntrico y aleatorizado de comparación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CRd) con lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recidivado*: *EUCTR2009-016839-35-ES.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016839-35-ES, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

338. WHO ICTRP 2018. *Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone followed by lenalidomide and dexamethasone versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone plus/minus daratumumab, 18 cycles, followed by consolidation and maintenance therapy with lenalidomide and daratumumab: trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma patients aged between 65 and 80 years*: *EUCTR2017-000044-18-ES.* FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000044-18-ES, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

339. WHO ICTRP 2018. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab,Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients*: *EUCTR2017-001940-37-CZ.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001940-37-CZ, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

340. WHO ICTRP 2018. *Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*: *EUCTR2014-001633-84-IT.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001633-84-IT,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

341. WHO ICTRP 2018. *Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines*: *EUCTR2016-001178-13-FI.* Helsinki University Central Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001178-13-FI, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

342. WHO ICTRP 2018. *Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD)*: *NCT02185820.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185820, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

343. WHO ICTRP 2018. *Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of a 60-Minute Infusion of Carfilzomib for Progressive Multiple Myeloma*: *NCT01792102.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01792102, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

344. WHO ICTRP 2018. *Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments*: *NCT01365559.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365559, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

345. WHO ICTRP 2018. *Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support*: *NCT02572492.* Henrik Gregersen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572492, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

346. WHO ICTRP 2018. *Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*: *NCT02204241.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204241, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

347. WHO ICTRP 2018. *Study of Weekly Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (wCCyd)*: *NCT01857115.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857115, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

348. WHO ICTRP 2019. *2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy*: *NCT03004287.* University of Arkansas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004287,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

349. WHO ICTRP 2019. *A Clinical Study to Test the Effectiveness of Carfilzomib Plus Dexamethasone Versus Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma (Bone Marrow Cancer)*: *EUCTR2012-000128-16-DE.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000128-16-DE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

350. WHO ICTRP 2019. *A Nationwide Phase 2 Trial of Patients With Smoldering and Active Multiple Myeloma (MM)*: *NCT03815279.* Landspitali University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815279, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

351. WHO ICTRP 2019. *A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma*: *ISRCTN17354232.* University of Leeds (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17354232, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

352. WHO ICTRP 2019. *A Phase II Study of Carfilzomib in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma*: *NCT02042950.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042950, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

353. WHO ICTRP 2019. *A randomised comparison of thalidomide and lenalidomide combinations in myeloma patients of all ages*: *ISRCTN49407852.* University of Leeds (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN49407852, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

354. WHO ICTRP 2019. *A randomized (allocation according to the random principle) Phase II, 2-armed study in transplant ineligible (TI) patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) comparing Carfilzomib + Thalidomide + dexamethasone (KTd) versus Carfilzomib + Lenalidomide + dexamethasone (KRd) induction therapy with respect to response rates and investigating a Carfilzomib (K) monotherapy maintenance strategy*: *EUCTR2016-000475-24-AT.* AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000475-24-AT, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

355. WHO ICTRP 2019. *A study comparing carfilzomib (study drug) given in combination with dexamethasone once a week to twice-weekly carfilzomib in combination with dexamethasone, at the same dose, in patients with cancer of plasma cells which has re-occurred after previous successful treatment or did not show any improvement under previous treatment*: *EUCTR2014-005325-12-BE.* Onyx Therapeutics, Inc. an Amgen Inc. subsidiary (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005325-12-BE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

356. WHO ICTRP 2019. *A study comparing carfilzomib (study drug) given in combination with dexamethasone once a week to twice-weekly carfilzomib in combination with dexamethasone, at the same dose, in patients with cancer of plasma cells which has re-occurred after previous successful treatment or did not show any improvement under previous treatment*: *EUCTR2014-005325-12-HU.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005325-12-HU, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

357. WHO ICTRP 2019. *A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *EUCTR2018-000665-36-ES.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000665-36-ES, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

358. WHO ICTRP 2019. *A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *EUCTR2018-000665-36-SE.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000665-36-SE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

359. WHO ICTRP 2019. *A Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone in Previously Treated Patients with Multiple Myeloma*: *EUCTR2016-003094-18-DE.* Karyopharm Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003094-18-DE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

360. WHO ICTRP 2019. *A study to determine the maximum tolerated dose and activity of the combination of Romidepsin and Carfilzomib in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma*: *ISRCTN42054893.* University of Birmingham (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42054893, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

361. WHO ICTRP 2019. *A Trial That Compare Two Treatments in Newly Diagnosed Myeloma Patients Not Eligible for Transplant*: *NCT04096066.* Fondazione Neoplasie Sangue Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04096066, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

362. WHO ICTRP 2019. *Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT01863550.* ECOG-ACRIN Cancer Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863550, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

363. WHO ICTRP 2019. *Busulfan, Melphalan, Escalating Carfilzomib Conditioning Auto Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma (MM)*: *NCT03795597.* Loyola University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03795597, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
364. WHO ICTRP 2019. *Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma*: *NCT01842308.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842308, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
365. WHO ICTRP 2019. *Carfilzomib in Combination for the Treatment of RR MM*: *NCT04004338.* Black Sea Hematology Association (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004338, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
366. WHO ICTRP 2019. *Carfilzomib Thlidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myleoma*: *KCT0003393.* Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003393, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
367. WHO ICTRP 2019. *Carfilzomib With Bendamustine and Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT02002598.* Siyang Leng (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002598, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
368. WHO ICTRP 2019. *Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in High- Risk SMM*: *NCT03673826.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03673826, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
369. WHO ICTRP 2019. *Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in High- Risk Smoldering Multiple Myeloma*: *EUCTR2017-000555-10-NL.* HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000555-10-NL, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
370. WHO ICTRP 2019. *Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01246063.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01246063, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
371. WHO ICTRP 2019. *Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (DKRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma*: *NCT03500445.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500445, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

372. WHO ICTRP 2019. *Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM*: *NCT04176718.* Andrew Yee, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176718, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

373. WHO ICTRP 2019. *Dexamethasone, Carfilzomib, & Nivolumab With Pelareorep for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03605719.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03605719, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

374. WHO ICTRP 2019. *Drug trial that analyzes the effect of combination drug therapy as treatment for multiple myeloma or smoldering multiple myeloma*: *EUCTR2017-004785-10-IS.* Landspitali University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004785-10-IS, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

375. WHO ICTRP 2019. *Drug Use-Results Survey of KYPROLIS (all case surveillance) [relapsed or refractory multiple myeloma]*: *JPRN-JapicCTI-184068.* ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184068, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

376. WHO ICTRP 2019. *Evaluation iNduction, Consolidation and Maintenance Treatment With Isatuximab , Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone*: *NCT03104842.* University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104842, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

377. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of the Safety and the Efficacy of Carfilzomib Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCyd) or Lenalidomide and Dex (CRd) Followed by ASCT or 12 Cycles of Carf Combined With Dex and Len for Patients Eligible for ASCT With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT02203643.* Mario Boccadoro (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203643, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

378. WHO ICTRP 2019. *Filanesib and Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia*: *NCT01372540.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01372540, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

379. WHO ICTRP 2019. *Intensified Treatment With Carfilzomib in Myeloma Patients Still PET-positive After First Line Treatment*: *NCT03314636.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314636,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

380. WHO ICTRP 2019. *Kyprolis-Revlimid-dexamethasone consolidation treatment in myeloma patients with a positive PET-CT after standard first line treatment. A phase II study*: *EUCTR2017-000586-72-DK.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000586-72-DK, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

381. WHO ICTRP 2019. *Lung Transplant Plasmapheresis/Belatacept/Carfilzomib for Antibody Mediated Rejection and Desensitization*: *NCT03805178.* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03805178, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

382. WHO ICTRP 2019. *Multicenter Open label Phase 2 study of Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone with Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *EUCTR2019-001027-12-FR.* CHU de Poitiers (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001027-12-FR, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

383. WHO ICTRP 2019. *Phase 1 study of ONO-7057*: *JPRN-JapicCTI-142677.* ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142677, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

384. WHO ICTRP 2019. *Phase 1 study of ONO-7057 (ONO-7057-02)*: *JPRN-JapicCTI-122020.* ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122020, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

385. WHO ICTRP 2019. *Phase 1b Study of Carfilzomib Administered Once Weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma*: *NCT02335983.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335983, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

386. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed multiple myeloma*: *EUCTR2009-016839-35-DE.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016839-35-DE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

387. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed multiple myeloma*: *EUCTR2009-016839-35-GB.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016839-35-GB, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

388. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Comparing Once-weekly versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing (A.R.R.O.W) (ONO-7057-06)*: *JPRN-JapicCTI-152966.* ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152966, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
389. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CLARION)*: *JPRN-JapicCTI-142523.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142523, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
390. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients*: *NCT01568866.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568866, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
391. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR)*: *JPRN-JapicCTI-132337.* ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132337, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
392. WHO ICTRP 2019. *Phase I/II Carfilzomib Plus Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma*: *NCT01729104.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729104, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
393. WHO ICTRP 2019. *Phase I: Melphalan, Bendamustine and Carfilzomib for Autologous Transplant in Multiple Myeloma*: *NCT02148913.* Spectrum Health Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148913, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
394. WHO ICTRP 2019. *Phase II study of carfilzomib- cyclophosphamide-dexamethasone and high-dose melphalan followed by randomization between observa-tion or maintenance with carfil-zomib and dexamethasone in pa-tients with relapsed multiple myeloma after high-dose melphalan with autologous stem cell support*: *EUCTR2013-003789-15-DK.* Nordic Myeloma Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003789-15-DK, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
395. WHO ICTRP 2019. *Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Multiple Myeloma in progression after prior 1st line treatment with Lenalidomide and Bortezomib*: *EUCTR2013-*

003265-34-BE. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003265-34-BE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

396. WHO ICTRP 2019. *Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT02969837*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969837, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

397. WHO ICTRP 2019. *Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis(tm)) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01962792*. Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01962792, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

398. WHO ICTRP 2019. *Study of the Combination of Panobinostat & Carfilzomib in Patients With Relapsed &/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01549431*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549431, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

399. WHO ICTRP 2019. *The trial is designed to determine the MTD, safety and tolerability of Carfilzomib in combination with chemotherapy drugs in subjects with untreated extensive stage small cell lung cancer*: *EUCTR2013-002597-44-GB*. Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002597-44-GB, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

400. WHO ICTRP 2019. *Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma*: *NCT02269085*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269085, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

401. WHO ICTRP 2020. *A Clinical Phase II, multicenter, Open-label study evaluating iNduction, consolidation and maintenance treatment with Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in Primary diagnosed high-risk multiple myeloma paTients*: *EUCTR2016-000432-17-DE*. University Medical Center of Hamburg Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000432-17-DE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

402. WHO ICTRP 2020. *A Clinical trial to compare the combination of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone versus the combination of Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for autologous stem cell transplantation (IsKia TRIAL)*: *EUCTR2019-004844-32-GR*. European Myeloma Network - EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004844-32-GR,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

403. WHO ICTRP 2020. *A multicentre single arm study of carfilzomib-thalidomide-dexamethasone (CarTD) for newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma (MM) patients refractory to initial bortezomib-based induction therapy*: *ACTRN12615000934549.* Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000934549, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

404. WHO ICTRP 2020. *A phase 2 study of KRd(carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone) consolidation for newly diagnosed multiple myeloma*: *JPRN-UMIN000032659.* Ochanomizu Hematology Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032659, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

405. WHO ICTRP 2020. *A phase I/II single arm study of combination Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Dexamethasone in patients with early relapsed multiple myeloma*: *ACTRN12620000490976.* Australasian Myeloma Research Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000490976, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

406. WHO ICTRP 2020. *A Phase Ib Study of SAR650984 in Combination With Carfilzomib for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02332850.* Thomas Martin (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332850, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

407. WHO ICTRP 2020. *A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) compared to cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD)for first relapse or primary refractory mutiple myeloma patients*: *EUCTR2012-001320-36-GB.* University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001320-36-GB, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

408. WHO ICTRP 2020. *A phase III study of Pomalidomide and Dexamethasone with or without Pembrolizumab in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM)*: *EUCTR2015-002509-13-NO.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002509-13-NO, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

409. WHO ICTRP 2020. *A RANDOMIZED TRIAL THAT COMPARE CARFILZOMIB - LENALIDOMIDE - DEXAMETHASONE versus LENALIDOMIDE - DEXAMETHASONE IN NEWLY DIAGNOSED MYELOMA PATIENTS NOT ELIGIBLE FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT)*: *EUCTR2018-002068-15-IT.* FO.NE.SA.Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002068-15-IT,

abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

410. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Prednisone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *DRKS00005164.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005164, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

411. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma*: *DRKS00006270.* Onyx Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006270, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

412. WHO ICTRP 2020. *A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01464034.* Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464034, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

413. WHO ICTRP 2020. *A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *EUCTR2018-000665-36-DE.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000665-36-DE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

414. WHO ICTRP 2020. *A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03859427.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859427, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

415. WHO ICTRP 2020. *A Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma at US Community Oncology Centers*: *NCT03512353.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512353, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

416. WHO ICTRP 2020. *A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation*: *NCT03556332.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556332, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

417. WHO ICTRP 2020. *A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01297764.*

Hackensack Meridian Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01297764, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

418. WHO ICTRP 2020. *A Study of Daratumumab in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT03290950.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290950, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

419. WHO ICTRP 2020. *A Study of Filanesib (ARRY-520) and Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma*: *NCT01989325.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989325, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

420. WHO ICTRP 2020. *A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma*: *NCT01998971.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998971, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

421. WHO ICTRP 2020. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Standard of Care Treatments in Participants With Multiple Myeloma (MK-3475-023/KEYNOTE-023)*: *NCT02036502.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036502, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

422. WHO ICTRP 2020. *A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Subjects With Multiple Myeloma*: *NCT02773030.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773030, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

423. WHO ICTRP 2020. *A Study to Determine the Recommended Dose and Regimen and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)*: *NCT03989414.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989414, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

424. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens*: *JPRN-JapicCTI-183931.* Janssen Pharmaceutical K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183931, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

425. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens*: *NCT03412565.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412565, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

426. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Initially Treated With an Injection of Proteasome Inhibitor-Based Therapy*: *NCT03416374.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416374, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

427. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Safety of bb2121 in Subjects With High Risk, Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)*: *NCT04196491.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04196491, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

428. WHO ICTRP 2020. *Aggressive Smoldering Curative Approach Evaluating Novel Therapies and Transplant*: *NCT03289299.* International Myeloma Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289299, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

429. WHO ICTRP 2020. *An Intensive Program With Quadruplet Induction and Consolidation Plus Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma Patients*: *NCT03606577.* Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03606577, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

430. WHO ICTRP 2020. *An Open-Label Study of a Novel JAK-inhibitor, INCB052793, Given to Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02265510.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265510, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

431. WHO ICTRP 2020. *B-Cell Targeted Carfilzomib Desensitization*: *NCT02442648.* E. Steve Woodle (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442648, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

432. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib as a Targeted Strategy to Reverse Carfilzomib Resistance in Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03201250.* Muhamed Baljevic, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201250, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

433. WHO ICTRP 2020. *Cardiovascular Complications of Carfilzomib*: *NCT04407858.* European Georges Pompidou Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407858, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

434. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines*: *NCT03155100.* Raija Silvennoinen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155100, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
435. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib + Lenalidomide and Dexamethasone for BTK Inhibitors Relapsed-refractory or Intolerant MCL*: *NCT03891355.* Fondazione Italiana Linfomi ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891355, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
436. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib and Hyper-CVAD in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma*: *NCT02293109.* Mehrdad Abedi, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293109, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
437. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients*: *NTR5350.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5350, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
438. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib and TGR-1202 in Treatment of R/R Lymphoma*: *NCT02867618.* Changchun Deng (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867618, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
439. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib Based Chemotherapy Mobilization for Autologous Stem Cell Transplants in Multiple Myeloma*: *NCT03909412.* Hackensack Meridian Health (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909412, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
440. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Cancers*: *NCT02318784.* SCRI Development Innovations, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318784, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
441. WHO ICTRP 2020. *CARFILZOMIB IN COMBINATION WITH BENDAMUSTINE AND DEXAMETHASONE IN REFRACTORY OR RELAPSED MULTIPLE MYELOMA - A MULTICENTER PHASE IB/II TRIAL OF THE EUROPEAN MYELOMA NETWORK TRIALIST GROUP (EMNTG)*: *DRKS00006318.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006318, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

442. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib in Combination With Cyclophosphamide and Etoposide for Children*: *NCT02512926.* Phoenix Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512926, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
443. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible NDMM Patients*: *NCT04065789.* Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065789, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
444. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib in Refractory Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT01775930.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775930, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
445. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma*: *NCT02415413.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415413, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
446. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma*: *NCT02187133.* University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187133, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
447. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib With or Without Rituximab in the Treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia or Marginal Zone Lymphoma*: *NCT03269552.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269552, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
448. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Bendamustine Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02095834.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095834, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
449. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Clarithromycin (Biaxin(r)), Lenalidomide (Revlimid(r)), and Dexamethasone (Decadron(r)) [Car-BiRD] Therapy for Subjects With Multiple Myeloma*: *NCT01559935.* Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01559935, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
450. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Multiple Myeloma*: *NCT03336073.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336073, abgerufen am:

15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

451. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone as First Line Treatment in Multiple Myeloma*: *NCT04288765.* Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04288765, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

452. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Smoldering Multiple Myeloma*: *NCT01572480.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572480, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

453. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in New Multiple Myeloma Patients*: *NCT01402284.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01402284, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

454. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd vs. VRd) in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (COBRA)*: *NCT03729804.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729804, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

455. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With High-Risk Multiple Myeloma*: *NCT03756896.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756896, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

456. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01665794.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

457. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma*: *NCT02073097.* Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073097, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

458. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma*: *NCT01959698.* Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959698, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

459. WHO ICTRP 2020. *Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone With Maintenance Carfilzomib in Multiple Myeloma*: *NCT02315716.* University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315716, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
460. WHO ICTRP 2020. *CATALYST: Carfilzomib-Thal-Dex in relapsed AL Amyloidosis*: *ISRCTN16308011.* University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16308011, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
461. WHO ICTRP 2020. *CB-839 HCl in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03798678.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798678, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
462. WHO ICTRP 2020. *Clinical study to learn more about how Kyprolis works to fight against or help to control the disease and if causes side effects in Indian subjects with relapsed or refractory multiple myeloma*: *CTRI/2019/06/019535.* Amgen Technology Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019535, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
463. WHO ICTRP 2020. *Combination Study for High Risk Multiple Myeloma Patients*: *NCT03104270.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104270, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
464. WHO ICTRP 2020. *Combination Therapy With Carfilzomib for the Antibody-Mediated Rejection Diagnosis in Lung Transplantation*: *NCT02474927.* John F. McDyer, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474927, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
465. WHO ICTRP 2020. *Combination Therapy With Carfilzomib, Romidepsin, Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory B- and T-cell Lymphomas*: *NCT02341014.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341014, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
466. WHO ICTRP 2020. *Combined Carfilzomib and Hydroxychloroquine in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT04163107.* Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163107, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

467. WHO ICTRP 2020. *Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV)*: *NCT03871829.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871829, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
468. WHO ICTRP 2020. *Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase II Study*: *EUCTR2019-001645-41-SE.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001645-41-SE, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
469. WHO ICTRP 2020. *Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer*: *NCT03432741.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432741, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
470. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and safety of VRd (bortezomib, lenalidomide, dexamethasone) induction therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, KRd (carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone) consolidation and lenalidomide maintenance therapy for newly-diagnosed multiple myeloma (phase II satudy)*: *JPRN-UMIN000036375.* Tokyo-Kita Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036375, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
471. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)*: *NCT03651128.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
472. WHO ICTRP 2020. *Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia*: *NCT04263480.* Christian Buske (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263480, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
473. WHO ICTRP 2020. *Elotuzumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) Versus KRd in MM*: *NCT03948035.* Wuerzburg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948035, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
474. WHO ICTRP 2020. *Front-line therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, CRd consolidation and Lenalidomide maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients =65 years old : a phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome*

(IFM): *EUCTR2012-005804-16-FR.* CHU de Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005804-16-FR, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

475. WHO ICTRP 2020. *Front-line Therapy With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Induction*: *NCT02405364.* University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405364, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

476. WHO ICTRP 2020. *Global Response Assessment by Advanced Imaging and Myeloma Lesion Biopsies During Induction Therapy of Multiple Myeloma With Carfilzomib Lenalidomide Dexamethasone*: *NCT03375567.* Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375567, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

477. WHO ICTRP 2020. *High Dose Carfilzomib for Newly Diagnosed Myeloma*: *NCT02937571.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02937571, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

478. WHO ICTRP 2020. *High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT02597062.* Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597062, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

479. WHO ICTRP 2020. *Isa-KRd vs KRd in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (IsKia TRIAL)*: *NCT04483739.* European Myeloma Network (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483739, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

480. WHO ICTRP 2020. *Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients*: *NCT02206425.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206425, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

481. WHO ICTRP 2020. *KIWI Study- Kyprolis based Induction in untreated Myeloma with Kyprolis post Transplant Consolidation*: *ACTRN12615000188538.* North Shore Haematology Clinical Trial Unit (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000188538, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

482. WHO ICTRP 2020. *KRDI in Transplant-Eligible MM*: *NCT04430894.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430894, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

483. WHO ICTRP 2020. *LCI-HEM-MYE-CRD-002: Carfilzomib-Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03361306.* Saad Z. Usmani, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361306, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
484. WHO ICTRP 2020. *LCI-HEM-MYE-CRD-004 (MMRC-073 CARJAK): Study of CRD for Carfilzomib-Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03773107.* Saad Z. Usmani, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773107, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
485. WHO ICTRP 2020. *MRD assessment of multiple myeloma patients who received carfilzomib by EuroFlow and a simple multicolor flow cytometry*: *JPRN-UMIN000027259.* Kanazawa University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027259, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
486. WHO ICTRP 2020. *Multicenter Open Label Phase 2 Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone With Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT04287855.* Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287855, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
487. WHO ICTRP 2020. *Multi-institutional observational study for the efficacy and safety of Carfilzomib for multiple myeloma in Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG)*: *JPRN-UMIN000025108.* Kyoto Prefectural University of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025108, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
488. WHO ICTRP 2020. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients*: *NCT03275285.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275285, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
489. WHO ICTRP 2020. *Non-interventional Study of Kyprolis(r) in Combination With Revlimid(r) and Dexamethasone or Dexamethasone Alone in Multiple Myeloma Patients*: *NCT02970747.* iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970747, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
490. WHO ICTRP 2020. *Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone in Adults With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02412878.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412878, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

491. WHO ICTRP 2020. *Overexpression of CXCR4, CXCL12 and CXCR7 as a therapeutic approach to restore sensitivity to novel agents in multiple myeloma*: *DRKS00009348*. Uniklinik Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009348, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
492. WHO ICTRP 2020. *Panobinostat and Carfilzomib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01301807*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301807, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
493. WHO ICTRP 2020. *Panobinostat, Carfilzomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03256045*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256045, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
494. WHO ICTRP 2020. *Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Comparing KTd vs. KRd Induction Therapy and Investigating a K-mono Maintenance Strategy*: *NCT02891811*. Arbeitsgemeinschaft medikamentoese Tumortherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02891811, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
495. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2 Study of Carfilzomib for the Prevention of Relapse and GVHD in Allo-HCT for Hematologic Malignancies*: *NCT02145403*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145403, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
496. WHO ICTRP 2020. *Phase II study assessing the effect of carfilzomib treatment on early free light chain kinetics in myeloma patients with renal impairment*: *ACTRN12614000301662*. Australiasian Leukemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000301662, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
497. WHO ICTRP 2020. *Phase-IV clinical trial of Carfilzomib Injection to to see the response in relapsed or refractory multiple myeloma patients*: *CTRI/2019/03/018248*. Natco Pharma Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018248, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
498. WHO ICTRP 2020. *Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for*: *NTR5349*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5349, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

499. WHO ICTRP 2020. *Real-world Use of Carfilzomib Among Multiple Myeloma Patients in Europe*: *NCT03091127*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03091127, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A5.
500. WHO ICTRP 2020. *Research study to comparison the effectivenes of combination of drugs called lenalidomide, carfilzomib, dexamethasone with combination of drugs called lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, given to patients with newly diagnosed multiple myeloma*: *EUCTR2018-004031-68-PL*. Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004031-68-PL, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.
501. WHO ICTRP 2020. *Research study to determine whether a combination of 3 drugs called*: *EUCTR2015-002380-42-PL*. Polish Myeloma Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002380-42-PL, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
502. WHO ICTRP 2020. *S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma*: *NCT01903811*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903811, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
503. WHO ICTRP 2020. *Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients*: *NCT02343042*. Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
504. WHO ICTRP 2020. *Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02199665*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199665, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
505. WHO ICTRP 2020. *Single arm, multicentre study of Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone (CaTD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM)*: *ACTRN12615000818538*. Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000818538, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
506. WHO ICTRP 2020. *Study of Carfilzomib Weekly Plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma*: *NCT02302495*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302495, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.
507. WHO ICTRP 2020. *Study of Daratumumab Combined With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT04113018*. Saad Z.

Usmani, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04113018, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

508. WHO ICTRP 2020. *Study of Early Relapsed, Lenalidomide-refractory Subjects Eligible for Carfilzomib Triplet*: *NCT04191616.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04191616, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

509. WHO ICTRP 2020. *Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183)*: *NCT02576977.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576977, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

510. WHO ICTRP 2020. *Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT01496118.* SCRI Development Innovations, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496118, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

511. WHO ICTRP 2020. *Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)*: *NCT02899052.* AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899052, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

512. WHO ICTRP 2020. *Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)*: *EUCTR2019-004340-30-HU.* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004340-30-HU, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

513. WHO ICTRP 2020. *Study to Evaluate Safety Tolerability & Efficacy of Kyprolis (Carfilzomib) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03934684.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03934684, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

514. WHO ICTRP 2020. *Testing the Addition of KRT-232 (AMG 232) to Usual Chemotherapy for Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT03031730.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031730, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

515. WHO ICTRP 2020. *The Carthadex trial*: *NTR2422.* Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2422, abgerufen am:

15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

516. WHO ICTRP 2020. *The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study*: *NCT04513639.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513639, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

517. WHO ICTRP 2020. *The REMNANT (RElapse from Mrd Negativity As iNdication for Treatment) study*: *EUCTR2019-004401-27-NO.* Oslo University Hospital, Department of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004401-27-NO, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

518. WHO ICTRP 2020. *Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years*: *NCT03742297.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03742297, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A1.

519. WHO ICTRP 2020. *Trial of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone Versus Lenalidomide Alone After Stem-cell Transplant for Multiple Myeloma*: *NCT02659293.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659293, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

520. WHO ICTRP 2020. *Use of a novel chemotherapeutic regimen in an attempt to eradicate residual myeloma disease after a first autologous stem cell Transplantation*: *EUCTR2016-004778-16-AT.* Department of Medicine I, Ordensklinikum Linz, Elisabethinen Hospital Linz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004778-16-AT, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

521. WHO ICTRP 2020. *Weekly 70 mg/m2 Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m2 Carfilzomib*: *NCT02294357.* Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294357, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

522. WHO ICTRP 2020. *Whether early immediate treatment would be more beneficial than waiting and treating at a later stage when symptoms appear in patients with myeloma whose disease comes back after initial treatment*: *CTRI/2019/08/020541.* JIPMER (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020541, abgerufen am: 15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

523. WHO ICTRP 2020. *Wild-Type Reovirus in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT02101944.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101944, abgerufen am:

15.10.2020.
Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CANDOR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab (KdD) im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason (Kd) bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die nach 1 bis 3 vorherigen Therapien einen Rückfall erlitten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) **Verblindung:** Offen **Studienhorizont:** ereignisgesteuert, maximal 4 Jahre **Design:** Zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation:** Multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (15.02.2017)** • Klarstellung, dass das ursprüngliche International Staging System (ISS) in dieser Studie als Stratifizierungsfaktor verwendet wird (im Gegensatz zum revidierten ISS). • Streichen der Interimsanalyse aus dem statistischen Analyseplan, da bei einem Abbruch der Studie als Folge der Interimsanalyse die Gefahr besteht, dass der Behandlungseffekt überschätzt wird und reifere Folgedaten verloren gehen. Darüber hinaus besteht eine Differenz von knapp 6 Monaten zwischen der Zwischen- und der Primäranalyse, und es wird erwartet, dass die Studie bis zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse vollständig abgeschlossen ist. • Hinzufügen eines zusätzlichen. Ausschlusskriteriums, um die Konsistenz mit der Dosis-Modifikationstabelle zu wahren und die Mindestanforderungen für Probanden, die sich einer allogenen Transplantation unterzogen haben, zu klären. **Amendment 2 (09.06.2017)** • Aktualisierung der Berechnung der Stichprobengröße durch Faktoren, die zur Studiendauer beitragen (z.B. geschätzte Aufnahme- und Abbruchrate). • Modifizierung der primären und sekundären Endpunktanalysen dahingehend, dass sie Analysen nach Subgruppen umfassen. **Amendment 3 (19.04.2018)** Keine relevanten Änderungen der Methodik

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 4 (17.05.2019) • Ergänzung der endgültigen Analyse des OS um zwei Zwischenauswertungen für das OS nach 36 bzw. 48 Monaten nach der Aufnahme des ersten Patienten. **Amendment 5 (02.10.2019)** Keine relevanten Änderungen der Methodik
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:**
		• Rezidiviertes oder progressives multiples Myelom nach der letzten Behandlung
		• Männlich oder weiblich ≥ 18 Jahre
		• Messbare Erkrankung (innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung), definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien:
		  o M-Protein im Serum ≥ 1,0 g/dL,
		  o IgA, IgD, IgE multiples Myelom: Serum M-Proteinspiegel ≥ 0,5 g/dL,
		  o Urin M-Protein ≥ 200 mg/24 Stunden,
		  o bei Probanden ohne messbares Serum- oder Urin-M-Protein, serumfreie leichte Kette (SFLC) ≥ 100 mg/L (beteiligte leichte Kette) und ein abnormales Kappa-Lambda-Verhältnis im Serum
		• ECOG Performance Status 0-2
		• 1-3 multiples Myelom-Vorbehandlungen
		• Mindestens eine PR auf mindestens eine der vorherigen Behandlungen
		• Vorbehandlung mit Carfilzomib ist erlaubt, wenn mindestens eine PR erreicht wurde und keine Unverträglichkeit vorliegt. Der Patient durfte innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen von Carfilzomib keinen Rückfall erlitten haben und musste von der letzten erhaltenen Dosis bis zur ersten Studienbehandlung ein mindestens sechsmonatiges Carfilzomib-behandlungsfreies Intervall aufweisen.
		• Vorbehandlung mit Daratumumab ist erlaubt, wenn mindestens eine PR erreicht wurde und keine Unverträglichkeit vorliegt. Der Patient durfte innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen einer intensiven Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper keinen Rückfall erlitten haben und musste von der letzten erhaltenen Dosis bis zur ersten Studienbehandlung ein mindestens sechsmonatiges Anti-CD38-Antikörper-behandlungsfreies Intervall aufweisen.
		• Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40% gemäß Beurteilung im transthorakalen Echokardiogramm Innerhalb 21 Tage vor Randomisierung:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Adäquate Leberfunktion mit Serum Alanin-Amninotransferase und Asparta-Aminotransferase ≤ das 2,5 fache des oberen Normwerts und direktes Bilirubin im Serum ≤ das 1,5 fache des oberen Normwerts ○ Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten ≥ $1{,}0 \times 10^9$/l ○ Hämoglobin ≥ 80 g/l, Patienten durften keine Transfusion roter Blutkörperchen in einem Zeitraum von sieben Tagen vor der Hämoglobin-bestimmung haben ○ Thrombozyten-Anzahl ≥ 75 x 10^9/l (≥ 50 x 10^9/l falls Plasmazellen im Knochenmark ≥ 50 %) ○ Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 20 ml/min ○ Keine Transfusion roter Blutkörperchen • Einverständnis zur Durchführung von Kontrazeptionsmaßnahmen (Frauen im gebärfähigen Alter und Männer) und Schwangerschaftstests (Frauen im gebärfähigen Alter) gemäß entsprechender Vorgaben • Schriftliche Gabe einer Einverständnis-erklärung **Ausschlusskriterien:** • Waldenström-Makroglobulinämie • Multiples Myelom vom Subtyp IgM • POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonales Protein und Hautveränderungen) • Plasmazellen-Leukämie (> 2.0 x 109/l zirkulierende Plasmazellen durch Standarddifferentialdruck) • Myelodysplastisches Syndrom • Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, außer: ○ In situ Gebärmutterhalskarzinom ○ Prostatakarzinom Gleason-Score ≤6 mit nicht nachweisbarem Prostata-spezifischem Antigenspiegel ○ In situ duktales Mammakarzinom ○ Adäquat behandeltes Schilddrüsen-karzinom oder Nicht-Melanom Hautkrebs ○ Adäquat behandeltes urotheliales papilläres nicht-invasives Karzinom oder Karzinom in situ ○ Malignität, die in kurativer Absicht behandelt wurde und bei der mindestens drei Jahre vor der Randomisierung keine bekannte aktive Erkrankung vorlag und die vom behandelnden Arzt mit einem geringen Risiko für ein Rezidiv eingestuft wurde • Primäre Amyloidose • Autologe Stammzelltransplantation weniger als 90 Tage vor der Randomisierung • Innerhalb 28 Tagen vor Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Große Operation ○ Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen • Innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung ○ Immuntherapie mit potenzieller Anti-Myelom-Aktivität • Chemotherapie mit zugelassenem oder in einer Studie befindlichem KrebstherapeutikumInnerhalb 14 Tagen vor Randomisierung ○ Glucocorticoid-Therapie, die eine kumulative Dosis von 160 mg Dexamethason oder eine äquivalente Dosis anderer Kortikosteroide übersteigt Aktive Infektion ○ Pleuraerguss ○ Aszites ○ Neuropathie ≥ Grad 3 • Innerhalb 7 Tagen vor Randomisierung ○ Fokale Strahlentherapie • Kontraindikation gegen ○ Dexamethason ○ Daratumumab ○ Erforderliche Begleitmedikation • Allergie gegen Captisol • Vorherige Teilnahme an Daratumumab Studie (Phase III) • Laufende Teilnahme an einer anderen Studie • Intoleranz gegenüber Hydratation • Aktive kongestive Herzinsuffizienz • Infiltrative Lungenerkrankung, bekannte pulmonale Hypertonie • Unkontrollierte Hypertonie, definiert als ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck > 159 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 99 mmHg trotz optimaler Behandlung • Bekannte chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit einem forcierten Exspirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) < 50 % des vorhergesagten Normalwertes oder bestätigtem FEVI < 50 % des vorhergesagten Wertes • Bekanntes mäßiges oder schweres persistierendes Asthma innerhalb der letzten 2 Jahre • Bekannte Zirrhose • Bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis C oder Hepatitis B • Zeitgleiche Behandlung in einer anderen Studie zu einem Medizinprodukt oder Arzneimittel oder eine weniger als 28 Tage zurückliegende Teilnahme an einer solchen Studie. Andere Prüfverfahren sind während der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen, während der Behandlung und für weitere 30 Tage nach Beendigung der Behandlung schwanger zu werden oder zu stillen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Laufende Graft versus Host Krankheit • Der Prüfungsteilnehmer ist wahrscheinlich nicht in der Lage, nach bestem Wissen des Prüfungsteilnehmers und des Prüfers alle im Prüfplan vorgeschriebenen Studienbesuche oder -verfahren durchzuführen und / oder alle erforderlichen Studienverfahren einzuhalten • Anamnese oder Hinweise auf andere klinisch bedeutsame Störungen, Zustände oder Krankheiten, die nach Ansicht des Prüfers ein Risiko für die Sicherheit der Versuchsperson darstellen oder die Auswertung, die Verfahren oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen würden • Patienten, die eine immunosuppressive Therapie gegen die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit erhalten haben • Allogene Stammzelltransplantation weniger als 100 Tage vor der Randomisierung • Patienten, die eine immunosuppressive Therapie gegen die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit erhalten haben, auch wenn diese sich aufgelöst hat
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	102 Studienzentren in Australien, Österreich, Belgien, Bulgarien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Japan, Polen, Rumänien, Russland, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**KdD** <u>Zyklus 1 (Zykluslänge: 28 Tage)</u> • Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag 1 und 2; 56 mg/m² an Tag 8, 9, 15 und 16 • Daratumumab (i.v.): 8 mg/kg an Tag 1 und 2; 16 mg/kg an Tag 8, 15 und 22 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16; 40 mg an Tag 22 <u>Zyklus 2 (Zykluslänge: 28 Tage)</u> • Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 • Daratumumab (i.v.): 16 mg/kg an Tag 1, 8, 15 und 22 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16; 40 mg an Tag 22 <u>Zyklus 3-6 (Zykluslänge: 28 Tage)</u> • Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 • Daratumumab (i.v.): 16 mg/kg an Tag 1 und 15 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16; 40 mg an Tag 22 <u>Ab Zyklus 7 (Zykluslänge: 28 Tage)</u> • Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 • Daratumumab (i.v.): 16 mg/kg an Tag 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16; 40 mg an Tag 22 **Kd** <u>Zyklus 1 (Zykluslänge: 28 Tage)</u> • Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag 1 und 2; 56 mg/m² an Tag 8, 9, 15 und 16 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16; 40 mg an Tag 22 <u>Ab Zyklus 2 (Zykluslänge: 28 Tage)</u> • Carfilzomib (i.v.): 56 mg/m² an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16; 40 mg an Tag 22 Patienten die älter als 75 Jahre waren erhielten eine wöchentliche Gesamtdosis von maximal 20 mg Dexamethason.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfach-beobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungs-instrumenten	**Primäres Zielkriterium:** ○ PFS **Sekundäre Zielkriterien:** ○ ORR ○ MRD-negative CR-Rate zu Monat 12 ○ OS ○ TEAE ○ Sicherheitslaborwerte ○ DOR ○ ZBnT ○ TTP ○ Zeit bis zum Ansprechen ○ Anhalten der MRD-negativen CR ○ CRR ○ MRD-Rate zu Monat 12 ○ EORTC QLQ-C30 (GHS / QoL) **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** Kontinuierliche Datenerhebung alle 28 ± 7 Tage Nach Progression oder Abbruch der Studienmedikation folgten nach der letzten Dosis 2, eine Nachfolgeuntersuchungen 30 + 3 Tage nach dem Abbruch und eine 8 Wochen ± 7 Tage nach dem Abbruch Langzeit-Follow-up alle 12 ± 2 Wochen mit Erhebung von Daten zum OS und der nachfolgenden Anti-Myelom Therapie OS:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erfassung erfolgte kontinuierlich alle 28 ± 7 Tage von Tag 1 des Zyklus 1 bis bis zur 2. Nachfolge-untersuchung) • Während des Langzeit-follow up wurden Daten zur Mortalität und zu Nachfolgetherapien alle 12 ± 2 Wochen erfasst. Progression und Ansprechen (beurteilt durch ein verblindetes IRC): • Erfassung erfolgte kontinuierlich alle 28 ± 7 Tage von Tag 1 des Zyklus 1 bis zur 1. Nach-folgeuntersuchung; Beurteilung anhand der IMWG-URC mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes IRC. • Bewertungen des Ansprechens wurden bis zur Bestätigung einer progressiven Erkrankung durchgeführt, unabhängig von der Zyklusdauer, einschließlich Dosisverzögerungen oder Behandlungsabbruch. Lebensqualität: • Erfassung erfolgte kontinuierlich alle 28 ± 7 Tage von Tag 1 des Zyklus 1 bis zur 1. Nach-folgeuntersuchung; Fragebögen mussten am Tag 1 jedes Behandlungszyklus vor der Zuteilung der Studienmedikation ausgefüllt werden. Sicherheit: • Erfassung erfolgte kontinuierlich alle 28 ± 7 Tage bis zur 1. Nachfolgeuntersuchung (30 Tage [+ 3 Tage] nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation); • Erhebung anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 und Codierung anhand der MedDRA Version 22.0 **Definitionen:** • PFS: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • ORR: Anteil der Patienten mit dem besten Ansprechen in sCR, CR, VGPR und PR nach IRC • MRD-negative CR-Rate: Anteil der Patienten mit CR nach IRC und einem negativen MRD-Status definiert über NGS (auf einem 10^{-5} Niveau) zu Monat 12 • OS: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • DOR: Zeit in Monaten ab der ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Remission (PR oder besser) bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • ZBnT: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis zur nachfolgenden nicht im Protokoll vorgesehenen MM-Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• TTP: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter Krankheitsprogression • TTR: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter und im Anschluss bestätigter Remission (PR oder besser) • Anhalten der MRD-negativen CR: Anteil der Patienten, die einen anhaltenden MRD-negativen CR-Status mindestens 12 Monate nach Erreichen des MRD-negativen CR-Status aufweisen • CRR: Anteil Studienteilnehmer mit BOR oder CR oder besser • MRD-negative Rate zu Monat 12: Anteil der Patienten mit einem negativen MRD-Status definiert über NGS (auf einem 10-5 Niveau) zu Monat 12
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geschätzt, dass 188 PFS-Ereignisse erforderlich sind, um Überlegenheit zwischen KdD und Kd hinsichtlich eines Anstiegs des medianen PFS von 18 auf 30 Monate (HR = 0,60) (einseitiges Signifikanzniveau: 0,025; Teststärke: 90 %) zu zeigen. Bei 450 randomisierten Patienten (300 in der KdD Gruppe und 150 in der Kd Gruppe der Studie) wurde angenommen, dass die 188 Ereignisse 27 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten erreicht werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen PFS: • Es wurden keine Zwischenanalysen für PFS geplant oder durchgeführt. Zwischenanalysen OS: • Die erste Zwischenanalyse für OS wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS durchgeführt. • Die zweite Zwischenanalyse für OS ist für den Zeitpunkt 36 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten geplant. • Die dritte Zwischenanalyse für OS ist für den Zeitpunkt 48 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten geplant. Finale Analyse für OS: • Die abschließende Analyse des OS wird bei etwa 230 OS-Ereignissen oder 58 Monate nach dem Einschluss des ersten Probanden durchgeführt, je nachdem, was früher eintritt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung durch ein Interactive Voice / Web Response System (IxRS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung im Verhältnis 2:1 (KdD vs Kd) innerhalb der Strata: • ISS (Stadium 1 oder 2 versus Stadium 3) • Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor (ja versus nein) • Anzahl der Vortherapien (1 versus ≥ 2) • Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper (ja versus nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung durch ein IxRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch Studienpersonal in den einzelnen Studienzentren
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet (von IRC bestimmt): Remission und Ansprechen; nicht verblindet: OS, Zeit bis zur nächsten Behandlung, QOL, Sicherheit
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS und OS:
		  ○ Stopping Boundaries: Adjustierung für multiples Testen anhand der Lan-DeMets-Implementation nach O'Brien-Fleming
		  ○ Schätzung der Dauer des PFS und OS anhand Kaplan-Meier-Methode

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach ISS, Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper ○ Schätzung des HR und des 95 %-KI durch ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach ISS, Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper. Ein Stratifikationsfaktor wird nicht angewendet, wenn der Anteil des Faktors an der Gesamtpopulation weniger als 5% beträgt. • ORR, CRR, MRD-negativ und MRD-negative CR-Rate: ○ Vergleich zwischen den Armen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test, stratifiziert nach ISS, Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit einem Anti-CD38Antikörper ○ Schätzung der Anteile und des 95 %-KI durch Clopper-Pearson-Methode • DOR, TTP, TTR und ZBnT: ○ Schätzung der Verteilung anhand Kaplan-Meier-Methode • Lebensqualität: ○ Vergleich zwischen den Gruppen anhand eines eingeschränkten Maximum-Likelihood-basierten Modell für gemischte Effekte für wiederholte Messungen (MMRM) unter der Annahme des zufälligen Fehlens.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Stratifikationsfaktoren und geplante Subgruppen-Analysen für PFS, OS, MRD-negative CR-Rate und ORR Stratifikationsfaktoren • ISS (Stadium 1 oder 2; Stadium 3) • Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor (ja; nein) • Anzahl der Vortherapien (1; ≥ 2) • Vortherapie mit einem Anti-CD38-Antikörper (ja; nein) Zusätzliche Subgruppen • Alter (≤ 75; > 75) • Geschlecht (w; m) • Abstammung (weiß; asiatisch; andere / unbekannt) • Region (Nordamerika; Europa; Asia-Pazifik) • ECOG Performance-Status zum Studienbeginn (0 und 1; 2) • Kreatinin-Clearance zum Studienbeginn (15 mL/min bis 50 mL/min; ≥ 50 mL/min bis 80 mL/min; ≥ 80 mL/min) • Vortherapie mit Lenalidomid (ja; nein) • Refraktärität auf Lenalidomid (ja; nein) • Vortherapie mit Bortezomib oder Ixazomib (ja, nein) • Refraktärität auf Bortezomib oder Ixazomib (ja; nein) • Vortherapie mit einem Immunmodulator (ja; nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Refraktärität auf einen Immunmodulator (ja; nein) • Revidiertes ISS Stadium (1 oder 2; 3) • Immunoglobulin (IgG; nicht IgG) • Bestimmung der messbaren Krankheit zu Studienbeginn (nur SPEP; nur UPEP, SPEP und UPEP; nur UPEP) • β2-Mikroglobulinspiegel (< 3,5 mg/L; ≥ 3,5 mg/L und < 5,5 mg/L; ≥ 5,5 mg/L) • Risikogruppe bestimmt über genetische Anomalien durch IMWG (Hochrisiko; Standardrisiko) • Weichteil-Plasmozytom (ja; nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n = 466 KdD: n = 312 Kd: n = 154 b) Gesamt: n = 461 KdD: n = 308 Kd: n = 153 c) Gesamt: n = 466 KdD: n = 312 Kd: n = 154

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Datenschnitt 14.07.2019</u>
		KdD
		• Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 4
		• Behandlungsabbruch (Carfilzomib): n = 179
		  ○ Progression: n = 80
		  ○ Unerwünschte Ereignisse: n = 52
		  ○ Wunsch des Patienten: n = 15
		  ○ Lost-to-Follow-Up: n = 1
		  ○ Tod: n = 23
		  ○ Nachfrage, nach einer alternativen Behandlung: n = 3
		  ○ Andere: n = 5
		• Behandlungsabbruch (Daratumumab): n = 151
		  ○ Progression: n = 88
		  ○ Unerwünschte Ereignisse: n = 18
		  ○ Wunsch des Patienten: n = 16
		  ○ Tod: n = 22
		  ○ Nachfrage, nach einer alternativen Behandlung: n = 3
		  ○ Andere: n = 4
		• Behandlungsabbruch (Dexamethason): n = 161
		  ○ Progression: n = 85
		  ○ Unerwünschte Ereignisse: n = 23

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Wunsch des Patienten: n = 16 ○ Tod: n = 23 ○ Nachfrage, nach einer alternativen Behandlung: n = 3 ○ Andere: n = 11 Kd • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 • Behandlungsabbruch (Carfilzomib): n = 107 ○ Progression: n = 60 ○ Unerwünschte Ereignisse: n = 28 ○ Wunsch des Patienten: n = 10 ○ Tod: n = 3 ○ Nachfrage, nach einer alternativen Behandlung: n = 1 ○ Nicht geeignet für Behandlung: n = 1 ○ Andere: n = 4 • Behandlungsabbruch (Dexamethason): n = 108 ○ Progression: n = 58 ○ Unerwünschte Ereignisse: n = 31 ○ Wunsch des Patienten: n = 9 ○ Tod: n = 3 ○ Nicht geeignet für Behandlung: n = 1 ○ Andere: n = 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 13. Juni 2017 bis 25. Juni 2018 Nachbeobachtung: 1. Datenschnitt am 14. Juli 2019 2. Datenschnitt am 15. Juni 2020 Finaler Datenschnitt: noch nicht im CSR (wird ca. 58 Monate nach Beginn der Patientenrekrutierung, wenn 230 OS Ereignisse erreicht wurden erwartet)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie CANDOR wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CANDOR

Studie: CANDOR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CANDOR (Amgen 2019b); Statistischer Analyseplan CANDOR (Amgen 2019d)	A
Studienbericht CANDOR (Amgen 2019c)	B
Studienregister clinicaltrials.gov NCT03158688 (ClinicalTrialsGOV 2020)	C
Studienregister EU Clinical Trials Register 2016-003554-33 (EU-Clinical Trials Register 0000)	D
Studienregister ICTRP Search Portal (WHO) NCT03158688 (WHO ICTRP 2020) und JPRN-JapicCTI-173732 (WHO ICTRP 2019)	E
Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.-V. et al. 2020. *Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.* The Lancet 396 (10245), S. 186–197. (Dimopoulos 2020)	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C, D, E, F

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F
Es handelt sich um eine offene Studie. Die Studienteilnehmer waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F
Es handelt sich um eine offene Studie. Die Prüfärzte waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CANDOR handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie. Studienteilnehmer wurden mittels dem computergestützten Interactive Voice Response System randomisiert. Die Studienteilnehmer und Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Datenerhebung der Endpunkte erfolgte teils verblindet, sodass der Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene erfolgt. Da keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert wurden und der Patientenfluss nachvollziehbar dargestellt wurde, ist das Verzerrungspotenzial der Studie CANDOR als niedrig zu bewerten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die Studie CANDOR ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben wurde unverblindet erhoben. Da das Ereignis Tod objektiv erhoben und frei von Subjektivität beurteilt werden kann, führt die fehlende Verblindung nicht zu einer Verzerrung. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population; somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Krankheitsprogression wurde durch ein unabhängiges und verblindetes Bewertungskomitee (IRC) anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Krankheitsprogression wurde verblindet und unter Berücksichtigung der international anerkannten IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist daher als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die Studie CANDOR ist eine offene Phase III Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie definiert den Zeitpunkt, zu dem der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Patienten eine nachfolgende Therapie einleitet. Da dieser Zeitpunkt den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt, zu dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss, kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit weitgehend ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist daher als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Das Ansprechen wurde durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien beurteilt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Ansprechen wurde anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien festgelegt und durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe bewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen ist daher als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Symptomatik (EORTCQLQ-C30 und -MY20)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die Studie CANDOR ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die PRO-Analyse basiert auf der gegenüber der ITT Population reduzierten PRO-Analysepopulation; die Rücklaufquoten nehmen – bezogen auf die Gesamtzahl der zu Beginn in die Auswertung eingeschlossenen Patienten – im Studienverlauf ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CANDOR ist eine offene Phase III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht vollständig gewährleistet, da die Auswertung nicht auf allen randomisierten Patienten beruht und die Rücklaufquoten im Studienverlauf abnahmen. Das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik ist daher als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die Studie CANDOR ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die PRO-Analyse basiert auf der gegenüber der ITT Population reduzierten PRO-Analysepopulation; die Rücklaufquoten nehmen – bezogen auf die Gesamtzahl der zu Beginn in die Auswertung eingeschlossenen Patienten – im Studienverlauf ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CANDOR ist eine offene Phase III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht vollständig gewährleistet, da die Auswertung nicht auf allen randomisierten Patienten beruht und die Rücklaufquoten im Studienverlauf abnahmen. Das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) ist daher als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -MY20)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die Studie CANDOR ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die PRO-Analyse basiert auf der gegenüber der ITT Population reduzierten PRO-Analysepopulation; die Rücklaufquoten nehmen – bezogen auf die Gesamtzahl der zu Beginn in die Auswertung eingeschlossenen Patienten – im Studienverlauf ab.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CANDOR ist eine offene Phase III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht vollständig gewährleistet, da die Auswertung nicht auf allen randomisierten Patienten beruht und die Rücklaufquoten im Studienverlauf abnahmen. Das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität ist daher als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B
Die Studie CANDOR ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CANDOR ist eine offene Phase III Studie. Die Endpunkte zur Sicherheit wurden standardisiert erhoben und gemäß MedDRA kodiert. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Für die unten aufgeführten nach standardisierten Kriterien erfassten unerwünschten Ereignisse (UE) ist, wegen der objektivierbaren Erhebung und Klassifizierung der Ereignisse, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen:

- UE CTCAE Grad ≥ 3
- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Analysen

Die zusätzlichen Analysen zur Studie CANDOR sind im separaten Dokument 2021-01-13_Modul4A_Carfilzomib_Anhang4-G.pdf dargestellt.